

Aus der Universitäts - Kinderklinik
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Köttgen

**Experimentelle Untersuchungen zur Frage
der Immuntoleranz am Modell der Masugi - Nephritis
des Kaninchens**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
MARGARETE MENSE
aus Mainz

Mainz 1967

1968

Aus der Universitäts - Kinderklinik der
Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Köttgen

Experimentelle Untersuchungen zur
Frage der Immuntoleranz am Modell
der Masugi-Nephritis des Kaninchens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Margarete Mense
aus Mainz
Mainz 1967

Dekan: Prof.Dr.G.Thews
Referent: Prof.Dr.G.Erdmann
Korreferent: Prof.Dr.H.U.Köttgen

Tag der Promotion: 22.6.1968



I n h a l t s v e r z e i c h n i s

=====

A. E i n f ü h r u n g	Seite
Gedanken zu dem Phänomen der Immuntoleranz	1
B. F r a g e s t e l l u n g	4
C. M a t e r i a l u n d M e t h o d e	5
1. material	
a.) Versuchstiere	5
b.) Nephrotoxisches Serum (NTX)	7
2. Methode	
a.) Versuche zur Wirksamkeit unseres nephrotoxischen Serums	7
b.) Versuche zur Immuntoleranz gegenüber nephrotoxischem Serum	9
D. V e r s u c h s e r g e b n i s s e	10
1. Kontrollgruppe mit erwachsenen Kaninchen	
a.) NTX-Injektion	10
b.) Klinischer Verlauf	10
c.) Morphologische Nierenveränderungen	13
2. Kontrollgruppe mit Jungkaninchen	
Gruppe A	
a.) NTX-Injektion	14
b.) Klinischer Verlauf	15
c.) Morphologische Nierenveränderungen	16
Gruppe B	
a.) NTX-Injektion	16
b.) Klinischer Verlauf	16
c.) Morphologische Nierenveränderungen	18
3. Hauptversuch mit Jungkaninchen	
Gruppe C	
a.) NTX-Injektion	19
b.) Klinischer Verlauf	21
c.) Morphologische Nierenveränderungen	24
4. Zusammenfassung unserer Experimente	26
E. D i s k u s s i o n	27
1. Die Masugi-Nephritis des erwachsenen Kaninchens	27
2. Die Masugi-Nephritis des Jungtieres	29
3. Die Wirkung des nephrotoxischen Serums auf neugeborene Kaninchen	30
4. Die Pathogenese der Masugi-Nephritis	33
5. Immuntoleranz gegenüber nephrotoxischem Serum	37
F. Z u s a m m e n f a s s u n g	40
G. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	42

A. Einführung

=====

Gedanken zu dem Phänomen der Immuntoleranz.

Eine der interessantesten immunologischen Entdeckungen der letzten zwei Jahrzehnte ist die Immuntoleranz. Dieser Begriff wurde 1949 von BURNET und FENNER in die Immunologie eingeführt, nachdem OWEN (1945) über das Vorkommen von genetisch differenten Erythrozyten bei dizygoten Rinderzwillingen berichtet hatte: Ueber Plazentaranastomosen konnten Stammzellen während des intrauterinen Lebens ausgetauscht werden, so daß es zur Bildung von zwei verschiedenen Erythrozytenarten bis ins Erwachsenenalter kam. Daraus folgerten BURNET und FENNER, daß fremde Zellen, in der Embryonalzeit zugeführt, toleriert werden und trotz genetischer Differenz auch in späteren Jahren als "eigen" anerkannt werden.

MEDAWAR und Mitarbeiter (1953, 1956) konnten durch Homotransplantationsversuche diese Theorie experimentell bestätigen: Wurden einer CBA-Maus in utero oder am ersten Lebenstag Zellen einer A-Maus injiziert, so wurden diese nicht zerstört, sondern als "körpereigen" akzeptiert. Transplantierte man derselben CBA-Maus zu einem späteren Zeitpunkt Haut des früheren Spenders, so verwarf sie diese, im Gegensatz zu erwachsenen Kontrolltieren, nicht. Es kam zur Transplantationstoleranz.

Diese Phänomene gaben Anlaß zu einem völlig neuen Forschungsgebiet im Bereich der Immunologie und waren gefolgt von zahlreichen Experimenten, welche das Bild immer mehr vervollständigten.

Heute versteht man unter Immuntoleranz (IT) das Ausbleiben oder die Verminderung der Antikörper (AK)-Bildung, welche normalerweise nach Antigen (AG)-Stimulierung erfolgt. Die AK-Produktion kann durch spezifische und unspezifische Maßnahmen herabgesetzt werden. Danach läßt sich eine spezifische von einer unspezifischen IT abgrenzen. Letztere tritt dann ein, wenn das mesenchymale Gewebe,

welches zur immunologischen Antwort befähigt ist, in seiner Reaktionsweise geschwächt oder ganz gehemmt wird, wie dies zum Beispiel durch Röntgenstrahlen, Nebennierenrindenhormone und Trypanblau möglich ist. Diese Form des Nicht-Reagierens kann im erwachsenen Organismus nach entsprechender Behandlung beobachtet werden und ist nicht spezifisch gegen ein bestimmtes AG gerichtet, sondern betrifft alle Immunreaktionen.

Uns interessiert hier besonders die spezifische IT. Auf Grund eines prae- oder neonatalen Kontaktes mit einem spezifischen AG verliert der Organismus die Fähigkeit, bei einer späteren Reinjektion AK gegen dieses AG zu bilden. Diese Reaktion ist streng spezifisch und beeinflusst in keiner Weise die AK-Bildung gegen andere antigene Substanzen.

Wichtig für die Erlangung einer spezifischen IT ist der oben genannte Zeitpunkt des ersten AG-Kontaktes. Wie jedes andere Organ unterliegt auch das mesenchymale System einem Reifungsprozeß, der bei den meisten Lebewesen in den ersten Lebenswochen vollendet wird. Während der Foetalzeit erwerben die primitiven Mesenchymzellen die Fähigkeit, körpereigenes Gewebe zu erkennen. Nach der Geburt scheint ein Informationssystem zu existieren, welches die Unterscheidung zwischen "self" und "not self" erlaubt (BURNET 1959). Wird jedoch zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine antigene Substanz einverleibt, so ist das retikulo-endotheliale System (RES) wegen mangelnder Reife noch nicht imstande, diese als fremd zu erkennen und toleriert sie wie eigenes Gewebe. Bei Zufuhr dieses spezifischen Antigens erfolgt auch im späteren Leben keine AK-Bildung.

Dieses Phänomen unterscheidet sich deutlich von der bei einigen Menschen vorkommenden Erkrankung, der Agammaglobulinaemie. Auch hierbei unterbleibt eine AK-Bildung gegen fremde Substanzen, zum Beispiel Bakterien. Die Folge ist, daß diese Patienten, zumeist Kinder, nach einer bakteriellen Infektion oder einer Impfung keine Immunität erwerben können und deshalb sehr anfällig für Infektionskrankheiten sind.

Die Ursache dafür liegt in einer Entwicklungshemmung oder Entwicklungsentgleisung des immunologisch kompetenten Gewebes. Histologisch ist dieser Zustand charakterisiert durch das Fehlen von Plasmazellen, welche die Bildungsstätte der Gamma-Globuline, und somit der AK darstellen.

Bei der IT haben wir ein völlig normal entwickeltes ERS vor uns, das lediglich durch sehr frühen Kontakt mit einem spezifischen AG dieses toleriert, gegen jedes andere jedoch wie üblich AK bildet.

Die Agammaglobulinaemie beruht auf einem Versagen des Mesenchyms, die IT stellt eine aktive Leistung dieses Gewebes dar.

Viele Theorien wurden entworfen, um diesen Mechanismus zu erhellen. Da unter ihnen die Klon-Selektionstheorie eine besondere Bedeutung besitzt, möchte ich auf diese kurz zu sprechen kommen.

Sie besagt, daß - wie bei jedem anderen Protein - die Struktur des AK-Globulins und dessen Fähigkeit, mit einem spezifischen AG zu reagieren, genetisch determiniert sei. Das AG hat demnach lediglich die Aufgabe, "diejenigen Zellen auszuwählen, welche präadaptiert sind, mit ihm eine Reaktion einzugehen". (BURNET 1965) Es stimuliert diese zur Proliferation und AK-Bildung. Dies steht im Gegensatz zu einer anderen Auffassung der AK-Synthese, die vermutet, daß das AG die Information, die für die AK-Bildung nötig ist, mitbringe und gewisse Zellgruppen des ERS instruiere, den entsprechenden AK zu bilden. (PAULING 1940)

BURNETs Hypothese fordert nun weiterhin, daß der Kontakt von immunologisch kompetenten Zellen mit dem spezifischen AG während des Embryonallebens, also zur Zeit der immunologischen Unreife, die Eliminierung dieser Zellen zur Folge hat. Dadurch erklärt BURNET sowohl die natürliche Toleranz gegen das eigene Körpergewebe als auch die experimentell induzierte.

Die normale Funktion dieses Mechanismus besteht darin, den Körper vor immunologischen Reaktionen gegen sein eige-

nes Gewebe zu schützen; in diesen Prozeß können nun auch fremde Antigene mit einbezogen werden, wenn sie dem Embryo oder Neugeborenen künstlich zugeführt werden (MEDAWAR, BILLINGHAM, BRENT 1953).

Wenn auch der Entstehungsmechanismus der IT letztlich noch nicht geklärt ist, so sind die Bedingungen für die experimentelle Darstellung jedoch klar definiert. Als Antigene wurden bis jetzt Gewebszellen (MEDAWAR und Mitarbeiter 1953, 1956), Blutzellen, Mikroorganismen (OEHME und SCHWICK, zitiert nach Oehme 1961, STERZL und TRNKA 1957), Serumproteine (SMITH und BRIDGES 1958, OEHME und BREDT 1961), Toxine, Polysaccharide und chemische Substanzen (zitiert nach SMITH 1961) verwendet. Als besonders geeignet erwiesen sich Serumproteine, da sie u.a. genau dosierbar sind und sichere Aussagen über die Wirkung gut "definierter Antigene" erlauben (OEHME und BREDT 1961).

Der Nachweis einer IT kann auf verschiedene Weise erbracht werden: zum Beispiel durch Gewebstransplantationen (MEDAWAR und Mitarbeiter), Hauttests (Prausnitz-Küstner-Reaktion, Arthus-Phänomen), serologische Untersuchungen, radioaktive Markierung, Immunelektrophorese u.a.

B. F r a g e s t e l l u n g

Wir haben ein Modell gesucht, um das Phänomen der IT mit klinischen und morphologischen Methoden nachzuweisen. Dies zu erreichen, schien möglich bei Verwendung einer antigenen Substanz, deren parenterale Zufuhr zu klinisch und morphologisch fassbaren Veränderungen im Organismus führt. Hierzu bot sich uns die experimentelle Nephritis des Kaninchens nach MASUGI an. Diese Erkrankung entwickelt sich nach Injektion von nephrotoxischem Serum (NTX) und wird durch eine AG-AK-Reaktion an der Basalmembran der Glomerula hervorgerufen. Sie stellt also das Resultat einer allergischen Gewebsreaktion auf das NTX dar.

Es erhob sich nun die Frage, ob bei entsprechender Versuchsanordnung eine IT bei Kaninchen gegen das Masugi-Serum (= Anti-Kaninchennieren-Entenserum) zu erzielen sei. In solchem Falle müßte trotz Injektion des wirksamen NTX die Glomerulonephritis ausbleiben und zwar ursächlich im Zusammenhang mit einer vorausgehenden Einverleibung desselben Antigens in frühester Entwicklungsstufe. Zur Klärung dieses Problems waren folgende Untersuchungen durchzuführen:

1.) Als erstes war zu überprüfen, ob das uns zur Verfügung stehende Serum bei erwachsenen Kaninchen eine typische Masugi-Nephritis (MN), die sowohl klinisch als auch morphologisch nachweisbar sein muß, hervorrufen kann.

2.) War dies der Fall, so mußten wir versuchen, mit diesem bei erwachsenen Tieren wirksamen Serum eine Jungtiernephritis zu erzeugen. Es ist ja bekannt, daß Jungkaninchen von einem bestimmten Alter an bei entsprechend hoher Dosierung des NTX eine MN erwerben können. (ERDMANN 1955, MOENCH und ROTHER 1956)

3.) Außerdem mußte ermittelt werden, ob auch neugeborene Kaninchen nach einmaliger NTX-Behandlung an einer MN erkranken können.

4.) Nach Überprüfung der Punkte 1 bis 3 steht dann nichts mehr im Wege zu untersuchen, ob durch vorangehende Injektion des NTX in frühester Entwicklungsstufe eine immunologische Änderung im Sinne der IT bei Jungkaninchen zu erzielen und zu beweisen ist. Hierzu war es notwendig, zu einem späteren Zeitpunkt eine NTX-Reinjektion vorzunehmen. Entsteht als Folge der Erstinjektion eine IT, dann müßte trotz der zweiten NTX-Injektion im charakteristischen Intervall die MN ausbleiben. Wir sollten ferner überprüfen, ob der Nachweis dieses immunologischen Phänomens klinisch und morphologisch gelingt.

C. Material und Methode.

1. Material

a.) Versuchstiere:

Unsere Experimente, die die Frage der Erzeugung einer IT gegenüber NTX klinisch und morphologisch klären sollten,

führten wir an 33 Kaninchen durch: 22 Jungtiere, 3 Muttertiere und 8 erwachsene Kaninchen.

Die 22 Jungtiere aus drei verschiedenen Würfen (Abb.1) wurden vom ersten Lebenstag an beobachtet und verblieben, um ihre normalen Lebensbedingungen nicht zu stören, bis zum Versuchsende bei der Mutter. Sie wurden zu verschiedenen Zeiten (s.später) mit NTX behandelt.

Die 3 Muttertiere, Kaninchen (Kan.) I, II und III, wurden keiner NTX-Behandlung unterzogen. Durch Urinuntersuchungen und histologische Nierenbefunde konnten wir die bei Kaninchen selten vorkommende Spontanephritis ausschließen.

Abbildung 1 gibt Auskunft über unsere drei Kaninchenwürfe. Die Benennung der Jungtiere erfolgt nach arabischen Ziffern, die davorstehende römische Zahl (Benennung für erwachsene Kaninchen) bezeichnet die entsprechende Mutter und gibt somit zu erkennen, aus welchem Wurf die Kaninchen stammen.

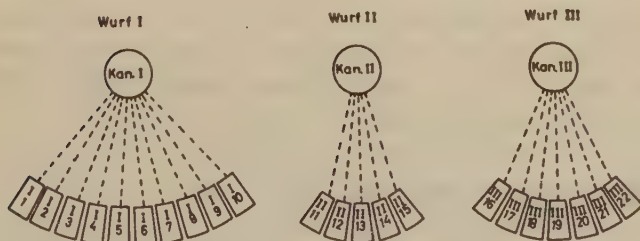


Abb. 1: Übersicht über die drei Kaninchenwürfe

Acht erwachsene Kaninchen (5 männliche und 3 weibliche Tiere) benutzten wir als Kontrollgruppe, um an ihnen die spezifische Wirkung des verwandten NTX zu zeigen (Tab.I).

TABELLE I

Kaninchen Nr.	Geschlecht	Gewicht(g)
IV	männlich	1750
V	männlich	2100
VI	weiblich	4350
VII	männlich	1500
VIII	weiblich	3350
IX	männlich	1500
X	männlich	1600
XI	weiblich	4000

Tab.I: Übersicht über die Kontrollgruppe der erwachsenen Kaninchen.

b.) Nephrotoxisches Serum:

Das NTX wurde uns, da wir eine Immunisierung von Enten mit Kaninchen-Nierenbrei aus technischen Gründen nicht selbst durchführen konnten, freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. K. Lange, New York, zur Verfügung gestellt. Wir bewahrten es zwischen den einzelnen Injektionsterminen in einer Tiefkühltruhe bei -10° C auf und stellten uns für die verschiedenen Injektionstage jeweils Einzelportionen in kleineren Mengen her. wir hatten auf diese Weise die Sicherheit, das Serum vollwirksam zu erhalten.

2. Methode

a.) Versuche zur Wirksamkeit unseres nephrotoxischen Serums:

Zunächst mußten wir uns überzeugen, ob wir mit dem uns zur Verfügung stehenden NTX bei der üblichen Dosierung eine MN hervorrufen konnten. Aus diesem Grunde bekamen die

acht erwachsenen Kaninchen (Tab. I) eine intravenöse Injektion von NTX in den Dosen von 5,0 bis 1,25 ml pro kg Körpergewicht (ml/kgKG).

Es ist bekannt, daß NTX bei manchen Tieren Schocksymptome hervorrufen, bzw. gelegentlich zum Tod führen kann; darüber berichteten schon mehrere Autoren, u.a. MASUGI 1933, GÖBEL-SCHMITT 1950, SPÜHLER, ZOLLINGER, ENDERLIN 1951, ERDMANN 1955. Zur Unterdrückung solch unerwünschter Phänomene nahmen wir bei den meisten Tieren die Injektion in Äthernarkose vor und gaben routinemäßig Suprarenin. Um die Tiere während der Beobachtungszeit vor Stallinfektionen oder Superinfektionen zu schützen, bekamen sie Breitbandantibiotika (Tetracycline).

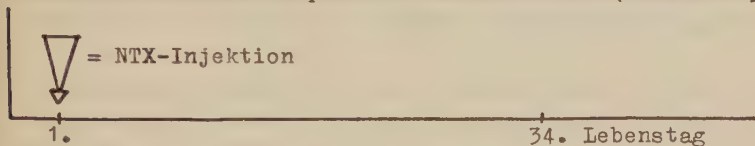
Das Auftreten einer Glomerulonephritis wiesen wir zunächst rein klinisch durch Urinuntersuchungen und Gewichtskontrollen, später nach Tötung der Tiere morphologisch durch makroskopische und lichtmikroskopische Nierenuntersuchungen nach. Eine erste Urinkontrolle nahmen wir bei allen Tieren schon vor der NTX-Injektion vor, um evtl. nierenkranke Tiere aus den Versuchen auszuschließen. Blutdruckmessungen führten wir wegen der schon normalerweise vorhandenen Labilität bei Kaninchen nicht durch. Ebenso verzichteten wir auf serologische Untersuchungen, da es ja technisch nicht möglich war, bei der noch zu besprechenden Hauptgruppe, den Jungkaninchen, wiederholt Blutentnahmen vorzunehmen, und somit Vergleichsmöglichkeiten zwischen den Tiergruppen nicht gegeben waren.

Im Anschluß an die erwachsenen Kontrolltiere untersuchten wir neun Jungtiere in verschiedenen Altersstufen.

In der ersten Jungtiergruppe, Gruppe A, behandelten wir die beiden 34 Tage alten Kaninchen II₁₂ und II₁₄ mit einer einmaligen intravenösen NTX-Gabe von 2,5 ml/kgKG. Kaninchen dieses Alters können zwar erkranken, jedoch im Sinne der Jungtiernephritis, wie sie ERDMANN schon 1955 beschrieben hat.



In einer zweiten Jungtiergruppe, Gruppe B, wollten wir sehen, welche Wirkung das NTX auf neugeborene Kaninchen und deren Entwicklung ausübt. Deshalb bekamen 7 neugeborene Kaninchen aus den beiden Würfen I und III am ersten Lebenstag eine intramuskuläre NTX-Injektion von 5,0 ml/kgKG in den Oberschenkel, eine Dosis, die bei Jungkaninchen jenseits der zweiten Lebenswoche eine graduell schwächere Glomerulonephritis bewirken kann (ERDMANN 1955).



b.) Versuche zur Immuntoleranz gegenüber nephrotoxischem Serum :

Im Hauptversuch widmeten wir uns dem Problem der IT gegenüber NTX. Für die Erlangung einer IT gilt folgendes: Wird das AG zum Zeitpunkt der immunologischen Unreife appliziert, so resultiert keine Immunisierung, sondern eine IT, d.h. der Kontakt des gleichen Antigens im späteren Leben bewirkt keine AK-Bildung.

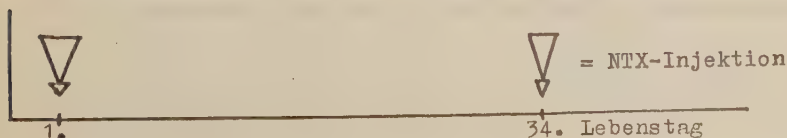
Frühzeitiger AG-Kontakt kann auf zwei Wegen erzielt werden :

1. durch diaplacentare AG-Passage

2. durch AG-Injektion am ersten Lebenstag.

Für unsere Untersuchungen wählten wir den zweiten Weg und kamen zu folgender Versuchsanordnung, bei der theoretisch die Chance zur Erlangung einer IT gegeben war.

Die 13 Kaninchen der dritten Jungtiergruppe, Gruppe C, bekamen - der Gruppe B vergleichbar - am ersten Lebenstag eine intramuskuläre NTX-Dosis von 5,0 ml/kgKG und zusätzlich im Alter von etwa fünf Wochen, zu einem Zeitpunkt, da normalerweise bei entsprechender Dosierung eine Jungtiernephritis zu erwarten ist (vergleiche Gruppe A), eine intravenöse Reinjektion von 2,5 ml NTX/kgKG.



Im übrigen wurden bei den Jungtieren die gleichen Untersuchungen durchgeführt wie bei den erwachsenen Kaninchen. Zur Vermeidung von Schockphänomenen bekamen auch sie die NTX-Injektion in Äthernarkose bei gleichzeitiger Suprareniningabe. Aus den schon erwähnten Gründen erhielten sie desgleichen Tetracycline zur antibiotischen Abschirmung.

Im Folgenden sollen die Versuchsergebnisse der einzelnen Tiergruppen beschrieben werden.

D. Versuchsergebnisse

1. Kontrollgruppe mit erwachsenen Kaninchen (vgl.Tab.Iu.II)

a.) NTX-Injektion :

Den drei ersten erwachsenen Kaninchen, Kan. IV, V und VI, verabreichten wir die Volldosis von NTX an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Kan. IV vertrug beide Injektionen von je 2,5 ml NTX/kgKG gut. Kan. V, welches ebenfalls eine Volldosis von 5,0 ml NTX/kgKG erhielt, starb jedoch sofort nach der zweiten Injektion. Kan. VI zeigte während der zweiten Verabreichung Schocksymptome, - es legte sich auf die Seite, hatte starke Atemnot und entleerte dünnflüssigen Stuhl - so daß wir die Injektion bei einer Gesamtdosis von 3,0 ml NTX/kgKG abbrachen und das Tier so am Leben erhalten konnten.

Da diese hohen Dosen den Tod, bzw. Schocksymptome verursachen konnten, reduzierten wir bei Kan. VII bis X die Dosis auf eine einmalige Gabe von 2,5 ml NTX/kgKG und bei Kan. XI, bei dem wir zufällig eine Gravidität feststellen konnten, auf 1,25 ml NTX/kgKG. Diese Tiere erhielten ausserdem, wie schon unter Methode vermerkt, die Injektion in Äthernarkose nach prophylaktischer Suprareniningabe. Weitere Zwischenfälle unterblieben bei diesem Verfahren.

b.) Klinischer Verlauf :

Die sieben überlebenden erwachsenen Kaninchen waren zunächst sehr munter und fraßen gut. Nach einer Latenzzeit

von 6 bis 8 Tagen konnten wir pathologische Urinbefunde - Proteinurie, Erythrozyturie, Zylindrurie und Leucozyturie - diagnostizieren und im Verlaufe der Erkrankung Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und Apathie feststellen. Bei Kan. VI und XI stellten sich außerdem etwa um den 5. Versuchstag Bewegungseinschränkungen der Hinterläufe ein. Ähnliche Beobachtungen machten schon Frau GÜBEL-SCHMITT (1950) bei Mäusen und RATHE (1955) bei Kaninchen nach NTX-Gabe. Wir möchten dies als allergische Reaktion an den Gelenken im Rahmen einer Serumarthritis deuten. Eine infektiöse Genese kann wohl ausgeschlossen werden, da die Tiere unter Antibiotika-Schutz standen, und die Gelenke nachweislich nicht vereitert waren.

TABELLE II

Kaninchen Nr.	NTX-Dosis in ml/kgKG	Überlebenszeit in Versuchsta- gen	Erster Nachweis einer Proteinurie am...Versuchstag	Glomerulo- nephritis
IV	5,0	12	6.	+
V	5,0	2	Ø	Ø
VI	3,0	6	6.	(+)
VII	2,5	25	8.	+++
VIII	2,5	14	6.	+
IX	2,5	13	6.	+
X	2,5	24	8.	+++
XI trüchtig	1,25	25	7.	++

Tab.II: Übersicht über Behandlung und Krankheitsverlauf der erwachsenen Kontrolltiere .

Das Krankheitsbild verlief bei den einzelnen Tieren verschieden akut. Bei Kan. VI verschlechterte sich schon am 6. Versuchstag der Allgemeinzustand. Es entleerte dünne Stühle, bekam eine röchelnde Atmung und starb noch am selben Tag, wahrscheinlich infolge einer Urämie.

Drei weitere Tiere, Kan. IV, VIII und IX, entwickelten nach etwa 10 Tagen eine Oligurie, schließlich Anurie und starben wohl ebenfalls an der erwähnten Urämie zwischen dem 12. und 14. Tag.

Die drei restlichen Tiere, Kan. VII, X und XI, bei de-

nen die Urinbefunde stark pathologisch blieben, wurden am 24., bzw. 25. Versuchstag getötet.

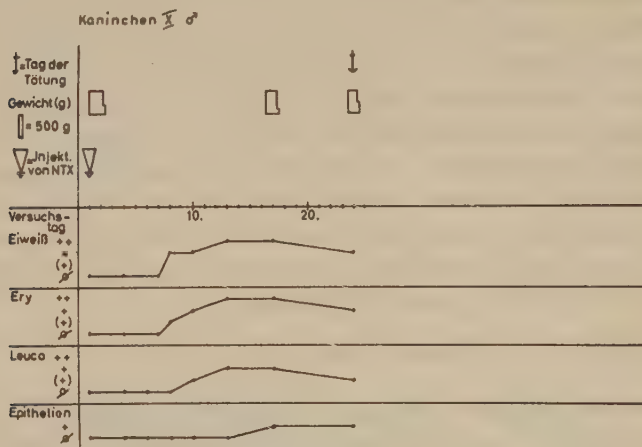


Abb. 2 : Krankheitsverlauf von Kan.X. Dieses Tier entwickelte nach einer Latenzzeit von 8 Tagen eine MN, klinisch erkennbar an den pathologischen Urinbefunden und der Gewichtsabnahme.

Bei dem trächtigen Kaninchen XI konnten wir neben der nephrotoxischen eine weitere Wirkung unseres Serums beobachten, die für unsere Untersuchungen weniger bedeutend ist, als interessante Nebenwirkung aber doch erwähnt werden soll. Das Tier bekam eine NTX-Injektion von 1,25 ml/kgKG und zwar offensichtlich 12 bis 14 Tage vor dem Geburtstermin. Am 9. Versuchstag waren der vergrößerte Uterus samt den Jungen und die Milchgänge sehr gut tastbar. Jedoch schon drei Tage später schien der Leib dünner geworden zu sein, das Tier nahm deutlich an Gewicht ab, fraß kaum noch und vegetierte reglos dahin. Es kam nicht zur Geburt, der Uterus war nicht mehr zu tasten. Als das Tier am 25. Versuchstag getötet wurde, war der Uterus relativ klein und enthielt statt der Foeten mazerierte Massen. Auch histologisch war kein foetales Gewebe zu erkennen.

Über Schwangerschaftsstörungen nach NTX-Injektion berichteten schon HALLMAN und Mitarbeiter, SEEGAL und LOEB (1963). Letztere wiesen nach, daß NTX von Placenta-

gewebe gebunden werden und dort Schädigungen verursachen kann. In gleicher Weise konnten sie schon 1946 zeigen, daß Anti-Placenta-Serum bei Ratten nicht nur zu Störungen an der Placenta führte, sondern auch zu Nierenveränderungen, die denen durch NTX verursachten äußerst ähnlich waren. Deshalb nahmen diese Autoren eine Kreuzreaktion zwischen NTX und Placenta als Ursache für die Schwangerschaftsstörungen an.

c.) Morphologische Nierenveränderungen :

Die Nieren des sofort nach der zweiten Injektion verstorbenen Kaninchens V waren weder makroskopisch noch lichtmikroskopisch pathologisch verändert.

Bei der Sektion der übrigen Tiere waren makroskopisch Blutpunkte an der Oberfläche der Nieren nachweisbar, alle anderen Organe waren unauffällig (ausgenommen Uterus von Kan. XI, s.oben).

Histologisch waren die Nieren im Sinne einer akuten diffusen Glomerulonephritis deutlich verändert. Da die Kaninchen eine unterschiedliche Überlebenszeit hatten, war es möglich, die verschiedenen Stadien der Erkrankung zu verfolgen.

Am 6. Versuchstag (Kan. VI) fanden wir nur stellenweise zarte Synechien zwischen den einzelnen Glomerulumschlingen. und geringe Exsudation in die Bowmansche Kapsel.

Am 12. bis 14. Tag nach der NTX-Injektion (Kan. IV, VIII und IX) herrschten diffuse Schlingenverbackungen, Synechien und starke Exsudation vor, während am 24. bis 25. Versuchstag (Kan. VII, X und XI) Zellproliferation, Infiltration der Schlingen, Halbmondbildung, Fibrosierung und Hyalinisierung der Glomerula das Bild bestimmten.

Unsere morphologischen Erhebungen entsprachen den im Schrifttum beschriebenen Veränderungen nach NTX-Injektion. (MASUGI 1933, ZOLLINGER 1945, KAY 1940, RATHE 1955, ERDMANN 1955 u.a.)

In der Kontrollgruppe der erwachsenen Kaninchen war es uns also möglich, das typische Krankheitsbild der MN her- vorzurufen.

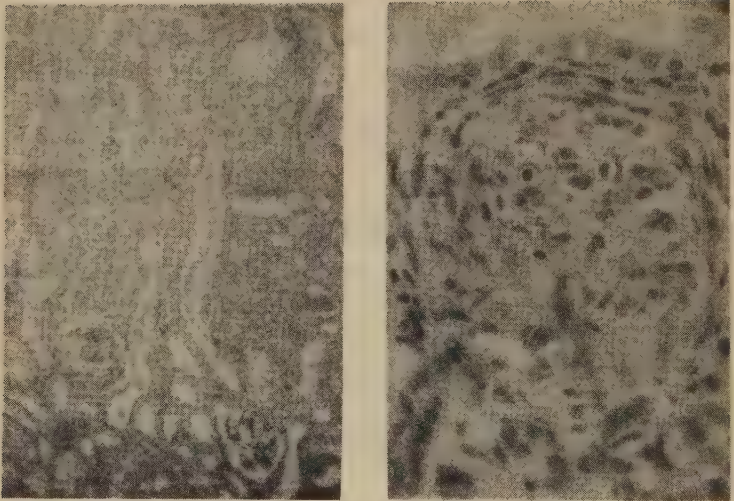


Abb. 3 und 4: Histologische Bilder der Niere von Kan. X. Sowohl in der Übersicht als auch in der Großaufnahme eines Glomerulums wird die proliferative Glomerulonephritis sichtbar.

2. Kontrollgruppe mit Jungkaninchen

Gruppe A (vgl. Tab. III)

a.) NTX-Injektion :

Nachdem wir die Wirksamkeit unseres NTX an erwachsenen Kaninchen bewiesen hatten, behandelten wir in gleicher Weise zwei Jungkaninchen. Beide Tiere, Kan. II₁₂ und II₁₄ erhielten am 34. Lebenstag eine intravenöse Injektion von 2,5 ml NTX/kgKG in Äthernarkose mit zusätzlicher Suprarenin- und Terramycin-Gabe. Etwa 10 Minuten später erwachten sie, waren munter und fingen bald an zu fressen.

TABELLE III

Kaninchen Nr.	Geburts- gewicht(g)	Injektion am 34. Lebenstag NTX-Dosis in ml/kgKG	Überlebens- tage post in- jektionem	Glomerulo- nephritis
II ₁₂	70	2,5	17	+++
II ₁₄	70	2,5	17	+++

Tab.III: Übersicht über Behandlung und Krankheitsverlauf der Jungtiergruppe A.

b.) Klinischer Verlauf :

In den ersten Tagen nach der NTX-Injektion verhielten sich beide Tiere unauffällig. Ab dem 6. Versuchstag waren Proteinurie und Erythrozyturie nachweisbar. Von diesem Tag an fraßen sie weniger, zeigten sich nicht mehr so lebhaft und magerten zusehends ab. Zuletzt bekamen sie Durchfälle und vegetierten reglos dahin. Am 17. Versuchstag verstarben beide Kaninchen.

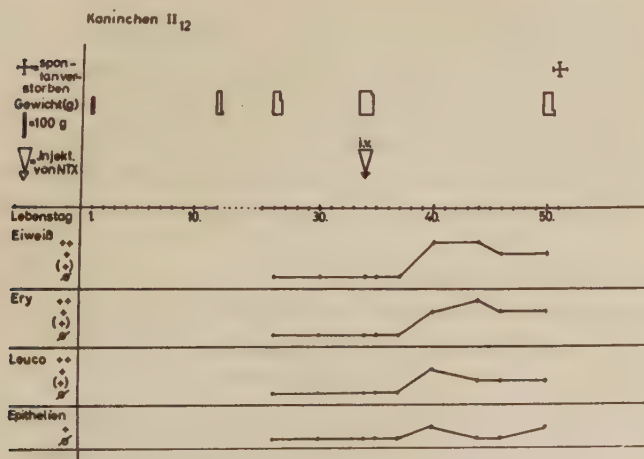


Abb. 5: Krankheitsverlauf von Kaninchen II₁₂.

Die NTX-Injektion von 2,5 ml/kgKG am 34. Lebenstag führte nach einer Latenzzeit von 6 Tagen zur Erkrankung des Tieres, sichtbar an pathologischen Urinbefunden und Gewichtsabnahme.

c.) Morphologische Nierenveränderungen :

Makroskopisch waren an der Nierenoberfläche beider Tiere Blutpunkte zu sehen. Histologisch waren die Nieren stark verändert. Die Glomerulumschlingen waren verquollen und verbacken, es bestanden ausgeprägte Synechien zwischen den Schlingen und der Bowmanschen Kapsel, das Glomerulumenthothel war teilweise deutlich proliferiert. Starke Exsudationen in den Kapselraum beherrschten das Bild, die Tubuluslumina enthielten Eiweißzylinder und Erythrozyten, das Interstitium war infiltriert. Die Veränderungen waren besonders stark ausgeprägt an den in Marknähe gelegenen Glomerula, reichten jedoch, wenn auch in geringerem Ausmaß, bis in die Peripherie. Es handelte sich bei beiden Jungkaninchen um eine akute Glomerulonephritis mit ausgesprochen exsudativem Charakter. (Histologisches Bild s. Seite 25, Abb. 10 und 11)

G r u p p e B (vgl.Tab.IV)

a.) NTX-Injektion :

In dieser Gruppe untersuchten wir 7 neugeborene Kaninchen aus den beiden Würfen I und III. Sie bekamen alle am ersten Lebenstag eine intramuskuläre NTX-Injektion von 5,0 ml/kgKG. Während den Injektionen kam es zu keinen Zwischenfällen. Wir verzichteten bei diesen neugeborenen Tieren auf Narkose und medikamentöse Abschirmung.

b.) Klinischer Verlauf :

Die Neugeborenen wurden nach der NTX-Injektion sofort in ihr Nest zurückgebracht. Die beiden Mütter versorgten sie in der Folgezeit sehr gut.

Um eventuelle direkte Folgen der NTX-Gabe zu ermitteln, töteten wir zwei neugeborene Kaninchen, Kan. I₁ und I₂,

schon nach 24 Stunden. Bei der Sektion konnten wir aus der Harnblase beider Tiere Urin gewinnen. Die Untersuchung ergab keine pathologischen Befunde.

TABELLE IV

Kaninchen Nr.	Geburts- gewicht(g)	Injektion am 1. Lebenstag NTX-Dosis in ml/kgKG	Überlebenstage	Glomerulo- nephritis
I ₁	45	5,0	1	Ø
I ₂	35	5,0	1	Ø
I ₃	40	5,0	14	Ø
I ₆	55	5,0	53	Ø
I ₁₀	50	5,0	58	Ø
III ₁₇	50	5,0	60	Ø
III ₂₂	40	5,0	61	Ø

Tab. IV: Übersicht über die Behandlung der Jungtiergruppe B.

Ein anderes Tier, Kan. I₃, wurde am 15. Lebenstag getötet. Es hatte sich bis dahin gut entwickelt und an Gewicht zugenommen. Die Urinuntersuchung - der Urin wurde auch hier bei der Sektion direkt aus der Harnblase entnommen - ergab weder eine Proteinurie noch eine Erythrozyturie.

Die vier übrigen Kaninchen dieser Versuchsgruppe, (Tab. IV Kan. I₆, I₁₀, III₁₇ (vgl. Abbildung 6) und III₂₂, wurden bis zum 59., bzw. 61. Lebenstag beobachtet; dies entsprach der Beobachtungszeit ihrer Geschwister, welche nach dem Prinzip der IT behandelt wurden. Die Kaninchen gediehen prächtig, im Alter von 2 bis 3 Wochen verließen sie das Nest, hüpfen munter im Stall herum und machten keinen kranken Eindruck. Bis zur dritten Lebenswoche wurden sie von der Mutter gesäugt, ab dann fraßen sie Gemüse, Körner und trockenes Brot und nahmen gut an Gewicht zu. In häufigen Urinkontrollen erhielten wir immer normale Befunde.

Dem klinischen Bild nach hatte die intramuskuläre NTX-Gabe am ersten Lebenstag keine Glomerulonephritis verursacht.

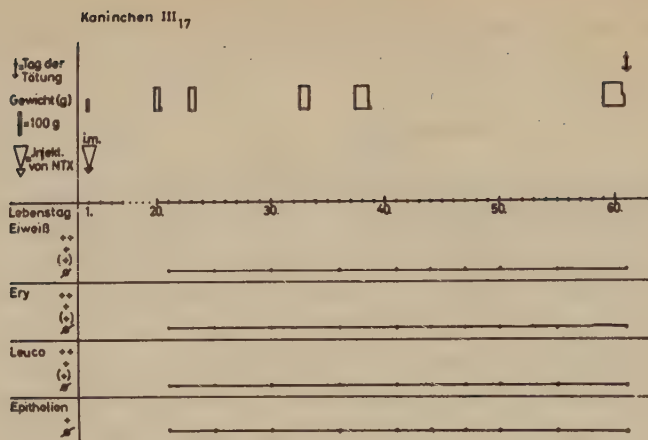


Abb. 6: Kurve von Kan. III₁₇. Die NTX-Injektion von 5,0 ml/kgKG am ersten Lebenstag führte klinisch nicht zur Erkrankung des Tieres. Beachte die stetige Gewichtszunahme!

c.) Morphologische Nierenveränderungen :

Wie schon erwähnt, wurden Kan. I₁ und I₂ schon 24 Stunden nach der NTX-Gabe getötet. Histologisch bot sich uns das typische Bild einer in Entwicklung befindlichen Niere. Die dicht unter der Kapsel gelegenen Glomerula waren noch völlig undifferenziert, enthielten im Verhältnis zu ihrer Größe sehr viele Kerne und zeigten noch nicht den Läppchenbau der Gefäßschlingen, wie dies für fertige Glomerula typisch ist. Verfolgte man die Glomerula in Markrichtung, so sah man, daß die Gefäßschlingen an Zahl und Größe zunahmen, die genannte Lappung zeigten und von erwachsenen Glomerula kaum zu unterscheiden waren.

Pathologische Veränderungen fehlten völlig, selbst an den marknahen differenzierteren Glomerula.



Abb. 7: Histologisches Bild der Niere von Kan. I₁. Typisches Bild einer gesunden Neugeborenniere, wie oben beschrieben.

Einen ähnlichen Befund erhielten wir bei Kan. I₃, welches am 15. Lebenstag getötet wurde. Auch diese Niere war noch relativ unreif, in Marknähe waren jedoch schon zahlreiche Glomerula voll entfaltet. Zeichen einer Glomerulonephritis konnten auch bei diesem Tier nicht festgestellt werden.

Ebenso verhielt es sich bei den Kan. I₆, I₁₀, III₁₇ und III₂₂, welche in der neunten Lebenswoche getötet wurden. Zu diesem Zeitpunkt waren auch die peripheren Glomerula fast alle vollständig entwickelt. Glomerulonephritische Veränderungen, wie Zellproliferation, Infiltration und Exsudation waren nicht nachweisbar.

Klinisches und morphologisches Bild entsprachen sich demnach. Eine NTX-Injektion am ersten Lebenstag vermochte keine Glomerulonephritis hervorzurufen.

3. Hauptversuch mit Jungkaninchen

Gruppe C (vgl. Tab. V)

a.) NTX-Injektion :

Nach all diesen wichtigen Voruntersuchungen, in denen einmal die nephrotoxische Wirkung unseres Serums bei er-

wachsenen und fünf Wochen alten Kaninchen getestet, zum anderen das Ausbleiben seiner Wirkung bei neugeborenen Kaninchen gezeigt worden waren, konnten wir uns dem Hauptproblem unserer Experimente zuwenden.

An 13 Jungkaninchen sollte das Phänomen der IT gegenüber NTX gezeigt werden. Die Tiere stammten aus drei verschiedenen Würfen (s. Tab. V).

TABELLE V

Kaninchen Nr.	Geburts- gewicht(g)	NTX-Injektion am 1. Lebenstag, Dosis in ml/kg KG	Reinjektion		Gewicht (g)	getötet am ... Lebens- tag	Glomerulo- nephritis
			Lebenstag	NTX-Dosis in ml/kgKG			
I ₄	40	5,0	35	2,5	420	59	0
I ₅	50	5,0	35	5,0	460	35	0
I ₇	35	5,0	35	2,5	400	35	0
I ₈	40	5,0	35	2,5	430	59	0
I ₉	40	5,0	35	2,5	400	59	0
II ₁₁	70	5,0	34	2,5	700	57	0
II ₁₃	70	5,0	34	2,5	565	57	0
II ₁₅	70	5,0	34	2,5	630	57	0
III ₁₆	55	5,0	38	2,5	600	38	0
III ₁₈	55	5,0	38	2,5	400	61	0
III ₁₉	45	5,0	38	2,5	600	38	0
III ₂₀	50	5,0	38	2,5	600	38	0
III ₂₁	60	5,0	38	2,5	540	61	0

Tab. V: Übersicht über Zusammensetzung und Behandlung der Jungtiergruppe C.

Alle 13 Kaninchen erhielten eine erste i n t r a - m u s k u l ä r e NTX-Dosis von 5,0 ml/kgKG am ersten Lebenstag und um die fünfte Lebenswoche eine i n t r a - v e n ö s e Reinjektion von 2,5 bzw. 5,0 ml NTX/kgKG. (s. Tab. V)

Die erste Injektion verlief, durchaus vergleichbar der Gruppe B (vgl. Tab. IV), komplikationslos. Bei der Reinjektion nach etwa fünf Wochen kam es jedoch zu mehreren Zwischenfällen.

Wir versuchten zunächst ohne Äthernarkose auszukommen. Deshalb bekamen die beiden Kaninchen I₅ und I₇ die zweite intravenöse NTX-Gabe von 5,0 bzw. 2,5 ml/kgKG am 35. Lebenstag ohne Vorbereitung. Nach der Injektion hüpfen sie zuerst kurz herum, wurden jedoch bald unsicher und kollabierten. Die Atmung wurde frequent und oberflächlich, die

Tiere fingen an zu gähnen und bekamen generalisierte Krämpfe. Trotz sofortiger Suprarenin-gabe trat nach etwa drei Minuten der Tod im Streckkrampf ein.

Obwohl wir nun bei den übrigen elf Kaninchen die Re-injektion in Äthernarkose durchführten, verstarben noch-mals drei Tier im Schock (Kan. III₁₆, III₁₉ und III₂₀). Es traten ebenfalls kurz nach der NTX-Reinjektion am 38. Lebenstag Kollaps, Dyspnoe, Gähnen und Streckkrämpfe ein. Außerdem kam es zu Urin- und dünnem Stuhlabgang. Intra-cardiale Suprarenininjektionen, äußere Herzmassage und künstliche Beatmung (Mund zu Mund-Beatmung) konnten den Tod nicht verhindern.

Das Sterben dieser Tiere im Schock ist nicht als Fol-ges einer akut aufgetretenen MN anzusehen. Denn wie schon oben erwähnt (S. 11 und 13) und später (S. 28) ausführlich erläutert werden soll, ist bis zum klinischen und morpho-logischen Nachweis einer MN eine Latenzzeit von 6 bis 8 Tagen nötig. Die Nieren der kurz nach der Injektion verstorbenen Tiere zeigten auch keinerlei pathologische Ver-änderungen (vgl. S. 24). Wir möchten vielmehr den Schock-tod dieser Kaninchen als Reaktion auf die Fremdserumin-jektion auffassen (vgl. Erläuterungen S. 27 und 38/39).

Leider überlebten nur die acht restlichen Tiere die Reinjektion ohne jegliche Zeichen eines Schocks. Es han-delte sich um Kaninchen I₄, I₈, I₉, II₁₁, II₁₃, II₁₅, III₁₈ und III₂₁, welche am 34., 35. oder 38. Lebenstag die Reinjektion von 2,5 ml NTX/kgKG erhielten (s. Tab. V). Sie erwachten spätestens nach 10 bis 15 Minuten aus der Narkose, bekamen wie die Tiere der übrigen Versuchsgrup-pen Terramycin und wurden in den Stall zurückgebracht. Anfangs reagierten sie noch träge, schliefen zumeist wie-der ein, nach zwei Stunden hüpfen sie jedoch wieder mun-ter im Stall herum und fraßen.

b.) Klinischer Verlauf :

Bis zur Reinjektion unterschieden sich die Tiere der

Gruppe B und C weder in Behandlung noch Entwicklung. Die 13 Kaninchen der Gruppe C wuchsen heran, verließen ebenfalls in der zweiten bis dritten Woche das Nest und waren sehr lebhaft. Urinkontrollen brachten negative Ergebnisse.

Entscheidend war nun die Zeit nach der NTX-Reinjektion. Diese konnte zwar, wie oben berichtet, bei 5 Kaninchen zum Schocktod führen. Was geschah aber mit den 8 überlebenden Tieren? Entwickelte sich bei diesen nach der Reinjektion eine MN, wie es ohne Vorbehandlung zu diesem Zeitpunkt zu erwarten war, oder hatte die NTX-Gabe am ersten Lebenstag eine IT verursacht?

Die 8 Kaninchen nahmen auch nach der Reinjektion weiter an Gewicht zu. Sie fraßen gut und blieben lebhaft. Proteinurie und Erythrozyturie blieben auch nach der Latenzzeit von 6 bis 8 Tagen aus, und die Tiere machten bis zum Tag der Tötung (am 58., 59. oder 61. Lebenstag) einen vollkommen gesunden Eindruck.

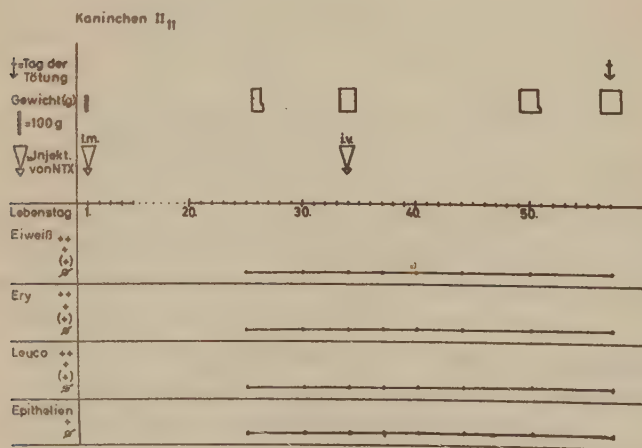


Abb. 8: Kurve von Kaninchen II₁₁. Dieses Tier erkrankte weder nach der NTX-Injektion am ersten Lebenstag noch nach der Reinjektion am 34. Lebenstag.

Dem Verhalten und der Entwicklung nach waren die Kaninchen mit und ohne Reinjektion nicht zu unterscheiden (Gruppe B und C). Um so krasser war der Unterschied zwischen den Kaninchen der Gruppe A und C. Erstere erkrankten nach einer einmaligen NTX-Gabe am 34. Lebenstag an einer schweren Glomerulonephritis, letztere blieben nach NTX-Kontakt am ersten Lebenstag und spätere Reinjektion völlig beschwerdefrei.

Am deutlichsten war dies am W u r f II (vgl. Abb.9) zu beobachten : Die 5 Geschwistertiere lebten unter gleichen Umweltsbedingungen, hatten die gleichen Geburtsgewichte, wurden von ihrer Mutter gleich gut betreut und bekamen die gleiche Ernährung, so daß selbst diätetische Unterschiede fehlten. Bis zum 34. Lebenstag gediehen sie in gleicher Weise gut, obwohl drei Tiere unter ihnen am ersten Lebenstag NTX bekommen hatten.

Kan. II₁₂ und II₁₄ erhielten nun am 34. Tag erstmals NTX. Sechs Tage später waren die Urinbefunde erstmals pathologisch, ihr Appetit ließ nach, sie magerten stark ab, lagen vor Schwäche reglos im Stall und starben nach heftigen Durchfällen am 51. Lebenstag.

Im Gegensatz dazu blieben die drei Geschwistertiere, Kan. II₁₁, II₁₃ und II₁₅, welche schon am ersten Lebenstag NTX erhalten hatten, trotz der NTX-Reinjektion am 34. Lebenstag völlig beschwerdefrei, waren immer hungrig, nahmen gut an Gewicht zu und hüpfen munter umher.

Schon der klinische Verlauf ließ deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Tiergruppen erkennen (vgl. Abb.9), den letzten Beweis konnte jedoch erst die Morphologie bringen.

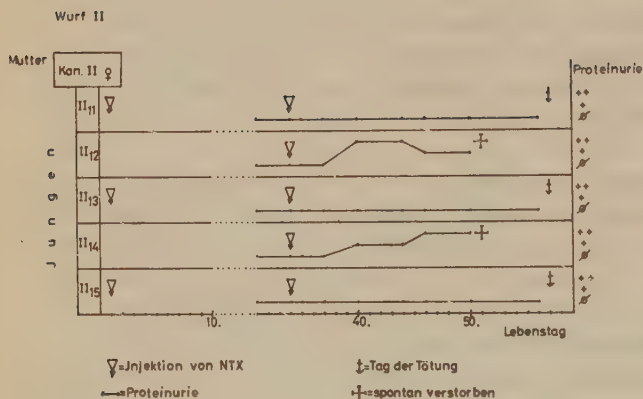


Abb. 9.: Kurve von Wurf II. Sie zeigt sehr deutlich den unterschiedlichen Krankheitsverlauf der Geschwistertiere.

c.) Morphologische Nierenveränderungen:

Die Nieren der 5 Kaninchen, welche 5 bis 10 Minuten nach der NTX-Reinjektion starben, waren makroskopisch und mikroskopisch ohne pathologischen Befund. Die übrigen 8 Kaninchen wurden 23 bzw. 24 Tage nach der Reinjektion getötet (vgl. Erläuterungen auf S. 21 und 22). Makroskopisch waren die Nieren unauffällig. Histologisch fehlten jegliche glomerulonephritische Veränderungen.



Abb. 10

Abb. 10 und 11
Histologische Bilder
der Niere von Kan.II₁₂

Dieses Tier erhielt am 34. Lebenstag eine NTX-Injektion von 2,5 ml/kgKG und erkrankte nach einer Latenzzeit von 6 Tagen an einer MN. Sowohl das Übersichtsbild als auch die Großaufnahme eines Glomerulums zeigen eine ausgeprägt exsudative Glomerulonephritis



Abb. 11



Abb. 12

Histologisches Bild
der Niere von Kan.II₁₁

Dieses Tier erhielt eine erste NTX-Gabe von 5,0 ml/kgKG am ersten Lebenstag und im Alter von 34 Tagen eine NTX-Reinjektion von 2,5 ml/kgKG. Es entstand bei dieser Behandlung keine MN. Nebenstehendes Bild zeigt eine gesunde Niere.

4. Zusammenfassung unserer Experimente

1.) In der Kontrollgruppe der 8 erwachsenen Kaninchen zeigten wir, daß unser nephrotoxisches Serum bei der üblichen Versuchsanordnung eine klassische Masugi-Nephritis hervorrief. Nach einer Latenzzeit von 6 bis 8 Tagen entwickelte sich klinisch das Bild einer Glomerulonephritis, nachweisbar durch pathologische Urinbefunde, Oligurie, Anurie, Gewichtsabnahme und schlechtes Befinden der Tiere. Histologisch war eine proliferative Glomerulonephritis festzustellen (vgl. Tab. II, Abb. 2, 3 und 4).

2.) Die 2 Jungtiere der Gruppe A (Tab. III), welche am 34. Lebenstag eine intravenöse NTX-Injektion von 2,5 ml/kgKG erhielten, erkrankten nach einem Intervall von 6 bis 8 Tagen ebenfalls an einer akuten Glomerulonephritis. Diese äußerte sich klinisch durch pathologische Urinbefunde, Abmagerung, Durchfälle und Schwächezustände der Kaninchen (Abb. 5). Morphologisch waren die Kriterien einer mehr exsudativ-proliferativen Glomerulonephritis (= Jungtiernephritis) nachweisbar (Abb. 10 und 11).

3.) Bei den 7 neugeborenen Kaninchen der Gruppe B (Tab. IV) führte die intramuskuläre Nephrotoxin-Injektion von 5,0 ml/kgKG am ersten Lebenstag weder klinisch noch histopathologisch zu einer Glomerulonephritis (Abb. 6 und 7).

4.) Die 13 Kaninchen der Gruppe C (Tab. V), die am ersten Lebenstag eine intramuskuläre Nephrotoxin-Injektion von 5,0 ml/kgKG bekommen hatten, hatten offensichtlich daraufhin eine Immuntoleranz entwickelt; denn sie erkrankten trotz der intravenösen Reinjektion von 2,5 ml NTX/kgKG am 34., 35. oder 38. Lebenstag nicht an der ohne Präparation zu erwartenden Masugi-Nephritis (Abb. 8 und 12). Dies ist am deutlichsten bei den Geschwistertieren des Wurfes II zu sehen (Abb. 9).

E. Diskussion

=====

Unsere Experimente führten zu durchaus klaren Ergebnissen. Das NTX, welches bei der üblichen Versuchsanordnung bei erwachsenen und fünf Wochen alten Kaninchen eine akute diffuse Glomerulonephritis mit schwerem klinischen Verlauf und hochgradigen morphologischen Nierenveränderungen hervorrufen konnte, blieb wirkungslos, wenn es nach dem Prinzip zur Erlangung einer IT appliziert wurde. Diese Beobachtung ist neu.

Bevor wir uns jedoch mit dem Hauptproblem dieser Arbeit intensiver beschäftigen wollen, zuerst einige Bemerkungen über die Vorversuche.

1. Die Masugi-Nephritis des erwachsenen Kaninchens :

In unseren Kontrollversuchen mit erwachsenen Kaninchen konnten wir das klassische Bild einer MN zeigen, die sich in keiner Weise von den Befunden früherer Untersucher unterschied.

Zunächst fiel auf, daß nicht alle Tiere die NTX-Injektion reaktionslos vertrugen. Die Dosis von 5,0 ml NTX/kgKG erwies sich als letal, bzw. subletal. Kan. V starb nach der zweiten Injektion; es hatte die Volldosis von 5,0 ml NTX/kgKG in zwei Einzeldosen von je 2,5 ml NTX/kgKG an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bekommen. Kan. VI zeigte bei einer Dosis von 3,0 ml NTX/kgKG deutliche Schocksymptome, so daß wir die Injektion abbrechen mußten. Kan. IV überlebte zwar die Gabe von 5,0 ml NTX/kgKG, starb jedoch auch schon am 12. Versuchstag an den Folgen einer außerordentlich stark ausgeprägten Glomerulonephritis mit akuter Urämie.

Daß hohe NTX-Dosen letal wirken können, berichtete schon MASUGI 1933 in seinen Versuchen mit Ratten. Er schreibt, das "Nephrotoxin" habe außer dem zytotoxischen noch einen anderen Effekt, "welcher die Tiere bei der intravenösen Injektion unter anaphylaxie-ähnlichen Symptomen

akut tötete". Diese Eigenschaft konnte nach Absättigung des Serums mit mesenchymalem, nicht-antigenem Gewebe verringert werden. LIPMAN und JACOBS (1952, Rattenversuche) machten für die Schocksymptome nicht die nephrotoxischen AK verantwortlich, sondern eine andere AK-Art, die sie Anti-Rattengewebe-Antikörper nannten. Nach CAVELTI (1946) u.a. verursachten Haemolysine und Haemagglutinine die "anaphylaktoide Wirkung". Daher wird gefordert, daß die zur Immunisierung verwendete Nierensubstanz durch Perfusion mit Salzlösung von Blut befreit wird, so daß eine Bildung von Haemolysinen, bzw. Haemagglutininen weitgehend vermieden wird. Frau GÖBEL-SCHMITT (1950), welche ebenfalls akute Todesfälle bei Mäusen nach NTX-Gabe beobachtete, sprach von einer allgemeinen Toxizität des NTX und schrieb wörtlich: "Nephrotoxin ist offenbar ein starkes Blut- und Kapillargift. Ist die Dosis zu hoch gewählt, so erfolgt sofort nach der Injektion der Tod des Tieres".

Wir können diesen Effekt des NTX nur beschreiben, ohne den Pathomechanismus näher zu erhellen und sprechen wie ERDMANN von Schocktod, bzw. Schocksymptomen, da es klinisch so imponierte.

Wie schon MASUGI und nach ihm viele andere Autoren (KAY 1940, LETTERER ^{und} ~~1950~~, SEYBOLD 1950, MOENCH und ROTHER 1955, ERDMANN 1955, SEEGAL 1963, u.a.) konnten auch wir eine Latenzzeit von 6 bis 8 Tagen bis zum Manifestwerden pathologischer Urinbefunde und morphologischer Nierenveränderungen beobachten. Das Anti-Kaninchen-nieren-Entenserum entfaltet demnach nicht sofort nach Bindung an das Glomerulum seine "nephrotoxische" Wirkung, wie MASUGI anfänglich vermutete, sondern im Empfängertier muß auf die NTX-Applikation eine aktive immunologische Antwort erfolgen, was KAY (1940) und RATHE (1955) experimentell beweisen konnte. Auf diesen Mechanismus werden wir später noch genauer zu sprechen kommen.

In Versuchen mit Ratten wurde teilweise diese Latenzzeit vermindert. BOHLE (1958), CAVELTI (1946), HAMMER (1963) und SEEGAL (1963) berichteten über ein frühzeitiges Auftreten von Proteinurie und histologischen Nierenveränderungen

schon innerhalb 12 bis 24 Stunden nach NTX-Gabe. Bei Kaninchen war dies jedoch nie nachzuweisen. Nach SEEHAL (1963) scheinen diese Unterschiede zwischen den einzelnen Tierspecies von der Art des jeweils verwendeten Serums und der immunologischen Antwort des Tieres abhängig zu sein.

Die histologischen Nierenveränderungen waren von der Überlebensdauer der Tiere nach der NTX-Gabe abhängig. Bei den Kaninchen, die schon nach 1 bis 2 Wochen starben, herrschten außer Anschwellung der Glomerulumschlingen und Synechien deutlich exsudative Veränderungen vor, während Tiere mit längerer Überlebenszeit eine Glomerulonephritis mit ausgesprochen proliferativen Charakter zeigten, wie dies für eine voll ausgeprägte MN des erwachsenen Kaninchens typisch ist. (CAVELTI (1946), SPÜHLER und Mitarbeiter 1951, KAY 1940, LETTERER 1950, ERDMANN 1955, u.a.)

2. Die Masugi-Nephritis des Jungtieres:

Wenden wir uns nun der MN unserer beiden Jungtiere zu. Aus den grundlegenden Arbeiten ERDMANNs über die Altersdisposition der Kaninchen-MN wissen wir, daß das Krankheitsbild der Jungtiere von dem der erwachsenen abweicht. Zunächst ist es eine Frage der Dosierung. Sehr junge Kaninchen erkrankten erst bei überhöhten Serumdosen, die für erwachsene Tiere tödlich sind, während 50 Tage alte Kaninchen (ERDMANN) bei der üblichen Dosierung annähernd das gleiche Krankheitsbild zeigen wie erwachsene. Histologisch ergeben sich ebenfalls gewisse Unterschiede. Während für die MN des erwachsenen Tieres proliferative Veränderungen typisch sind, stehen diese beim Jungtier gradmäßig gegenüber exsudativen Erscheinungen zurück. Das Überwiegen der Exsudation ist wohl durch die besonderen Permeabilitätsverhältnisse im jugendlichen Organismus zu erklären. Außerdem findet man einen bevorzugten Befall der marknahen Glomerula. Dies führt ERDMANN auf ihre bessere Durchblutung und ihren höheren Reifegrad zurück.

Wir konnten diese Altersunterschiede ebenfalls feststellen. Bei unseren beiden 34 Tage alten Kaninchen, Kan. II₁₂ und II₁₄ (Gruppe A), reichte eine Dosis von 2,5 ml NTX/kgKG aus, um nach der üblichen Latenzzeit ein schweres Krankheitsbild zu erzeugen. Im histologischen Bild fanden wir zwar zarte Veränderungen bis in die Peripherie, am stärksten ausgeprägt waren sie jedoch an den marknah gelegenen Glomerula. Exsudative Erscheinungen standen gegenüber proliferativen im Vordergrund (s. Abb. 10 und 11).

Die Ergebnisse der Gruppe A sind besonders bedeutungsvoll. Es war sehr wichtig zu zeigen, daß Jungkaninchen nach einer einmaligen NTX-Injektion im Alter von 5 Wochen an einer MN erkranken. Im Gegensatz dazu blieben nämlich die Kaninchen der Gruppe C gesund. Sie hatten auf Grund einer NTX-Erstinjektion am ersten Lebenstag eine immunologische Umstimmung erfahren, so daß sie nach der NTX-Reinjektion, die vergleichbar der einmaligen Injektion der Gruppe A ebenfalls in der fünften Lebenswoche und in gleich hoher Dosierung durchgeführt wurde, keine MN entwickelt.

Jedoch nicht nur die mangelnde Gewebsreife und die veränderten Durchblutungsverhältnisse sind für das abweichende Krankheitsbild bei Jungkaninchen verantwortlich zu machen! Hinzu kommt, daß ein jugendlicher Organismus nicht oder nur ungenügend AK bilden kann. Für die Entstehung der MN wird aber vom Empfängertier eine Präcipitinbildung gegen das Entenserum gefordert. ERDMANN konnte zeigen, daß das Serum der Jungkaninchen diese Präcipitine nur in geringem Maße enthielt. TOMPA und KÁDAS (1957) und MOENCH und ROTHER (1956) machten in Versuchen mit Jungkaninchen die gleichen Beobachtungen; letztere sprachen deshalb von einer "monophasischen Immunpathogenese der experimentellen Nephritis ... bei Jungtieren". (Im Gegensatz zu KAYS These, s. später)

3. Die Wirkung des NTX auf neugeborene Kaninchen :

Die mangelnde Fähigkeit des jungen Organismus, AK zu

bilden, erklärt nun auch zum Teil die Ergebnisse unserer zweiten Jungtiergruppe (Gruppe B), die die Frage der MN bei neugeborenen Kaninchen erörtert. Schon mehrere Autoren hatten vor uns dieses Problem aufgegriffen und auf zwei verschiedenen Wegen versucht, experimentell diese Krankheit bei Neugeborenen hervorzurufen.

Einmal wurde trächtigen Tieren am Ende der Gravidität NTX injiziert und später der Wurf untersucht. Weder bei neugeborenen Ratten (KOUVALAINEN 1963, SCHÖFFLING und Mitarbeiter 1960) noch Kaninchen (ERDMANN 1955) konnten nach dieser Behandlung klinisch oder morphologisch Krankheitszeichen gefunden werden, obwohl KOUVALAINEN (1963) nach Injektion der Mutter mit J¹³¹-markiertem Serum später den nephrotoxischen AK auch in der Neugeborenniere feststellen konnte.

Zum anderen bekamen neugeborene Tiere am ersten Lebenstag selbst das NTX. HAMMER, VAZQUEZ und DIXON (1963) beschrieben zwar bei neugeborenen Ratten 12 Stunden nach der Injektion pathologische Urinbefunde und 24 Stunden danach histologische Glomerulumveränderungen, dies steht jedoch im Gegensatz zu den Beobachtungen von CALCAGNO und Mitarbeiter (1959) und KOUVALAINEN (1963), welche bei neugeborenen Ratten keine MN erzeugen konnten.

Unsere an Kaninchen gewonnenen Ergebnisse stimmen mit denen der letztgenannten Autoren überein. Sieben neugeborene Kaninchen (Gruppe B) erhielten am ersten Lebenstag eine intramuskuläre NTX-Gabe von 5,0 ml/kgKG ohne zu erkranken. - (Wir möchten betonen, daß das NTX bei den neugeborenen Tieren aus technischen Gründen intramuskulär appliziert wurde; dadurch haben wir etwas andere Versuchsbedingungen als bei den übrigen Kontrolltieren. HÁSEK (1961) beschreibt jedoch, daß bei neugeborenen Kaninchen Proteine relativ schnell und wohl auch vollständig von der Haut, bzw. dem Muskel in den Kreislauf diffundieren. Wir dürfen demnach eine ausreichende, wenn vielleicht auch etwas verzögerte Resorption des NTX annehmen.) - Es fehlten bei unseren Neugeborenen jegliche Urinveränderungen, morphologisch waren weder nach 24 Stunden, noch 2 bis 8 Wochen nach der Injektion¹

pathologische Veränderungen festzustellen, obwohl die verwandte NTX-Dosis sehr hoch war. (Nach ERDMANN sind Dosen von 2,0 bis 5,0 ml NTX/kgKG bei 16 Tage alten Kaninchen durchaus wirksam.) Ebenso ließen die 11 Tiere der Gruppe C nach der neonatalen Erstinjektion jegliche Zeichen einer Glomerulonephritis vermissen.

Hier wäre zu bemerken : CALCAGNO und Mitarbeiter konnten 1959 mit der Fluoreszenzmethode nachweisen, daß nach neonataler Gabe die nephrotoxischen AK an den Glomerula haften und zwar sowohl am Injektionstag als auch noch 2, 4. und 6 Wochen danach. Der nephrotoxische AK kann demnach an die Neugeborenniere gebunden werden, in welcher Konzentration und ob effektiv für spätere histologische Gewebsveränderungen, bleibt offen. Somit entsteht die Frage, weshalb die Erkrankung bei unseren Tieren der Gruppe B ausblieb ?

Wir möchten zwei Faktoren dafür verantwortlich machen :

a) Mangelnde Gewebsreife

Die nephrotoxischen AK werden zwar an die Neugeborenniere gebunden, dem unreifen Nierengewebe fehlt aber noch die "immunologische Spezifität", um von AK gegen ausgereiftes Nierengewebe angegriffen zu werden. (SCHÖFFLING und Mitarbeiter 1960) Im übrigen ist die Beschaffenheit der Blutgefäße in diesem Entwicklungsstadium noch anders, speziell im Aufbau der Glomerula (CLARA 1936).

b) Fehlende aktive Präcipitinbildung

Die Fähigkeit, humorale AK nach Art der Präcipitine selbst zu bilden, wird erst in den ersten Lebenswochen erworben und geht mit der Reifung des RES und Bildung von Plasmazellen einher. Bei menschlichen Säuglingen kommt es im dritten Lebensmonat zum Anstieg der Gamma-Globuline im Serum.

Für Kaninchen konnten BRIDGES und Mitarbeiter (1959) experimentell nachweisen, daß selbst bei stärkster AG-Stimulierung in der Neugeborenenperiode präcipitierende AK nicht vor dem 19. Lebenstag im Serum erscheinen.

Wenn nun die Präcipitinbildung eine Bedeutung für die Entstehung der MN besitzt, ist es verständlich, daß es bei neugeborenen Kaninchen nicht zu dieser Erkrankung kommen kann, weil sie keine Präcipitine gegen das im NTX enthaltene Enteneiweiß bilden können. Bei neugeborenen Kaninchen sind demnach nicht alle Voraussetzungen für die Entstehung der MN gegeben. Um die Hintergründe zu beleuchten, möchten wir näher auf die Pathogenese der MN eingehen.

4. Die Pathogenese der Masugi-Nephritis :

Man weiß heute, daß zwei Faktoren für die Entstehung einer MN von Bedeutung sind :

- a) die Bindung des NTX an die Niere
- b) eine aktive immunologische Antwort des Empfängertieres auf das NTX, speziell auf die artfremden Proteine des Spendertieres.

Beide Phasen sind experimentell untermauert. Im Folgenden geben wir einen kurzen Überblick über die wichtigsten Experimente zu diesem Problem.

zu a) Die Bindung des NTX-AK an die Niere :

Ursprünglich glaubte MASUGI, das NTX greife als C y t o t o x i n die Niere direkt an und schädige speziell die Glomerula. Er nahm eine unmittelbare Reaktion zwischen Kaninchenniere und NTX als auslösende Ursache an, schreibt jedoch, daß die Nierenveränderungen nach Injektion des NTX an " a n a p h y l a k t i s c h e G e w e b s v e r ä n d e r u n g e n " erinnern. Seit seinen Untersuchungen gilt es als gesichert, daß allergische Reaktionen für die Entstehung der MN verantwortlich zu machen sind. Man sieht diese Erkrankung als Folge einer inversen Anaphylaxie an, wobei das NTX als AK, die Empfängerniere als AG gelten.

SWIFT und SMADEL (1937) bestätigten diese Theorie. Es gelang ihnen nämlich, den nephrotoxischen AK durch vorherige Gabe eines Nierenextraktes zu binden und so die MN zu unterdrücken.

Der nephrotoxische Antikörper (= NTX-AK) besitzt eine sehr starke Affinität zu den Glomerula. Durch J¹³¹-mar-

kierte Globulin-Fraktion von Anti-Nieren-Serum konnten PRESSMAN und Mitarbeiter (1949) eine hohe Radioaktivität im gesamten Rindengebiet nachweisen, was auf eine Bindung des Nierenantikörpers mit dem entsprechenden AG hinweist. Versuche mit fluoreszein-markiertem Anti-Nieren-Serum (HILL und CRUICKSHANK 1953) ergaben gleiche Resultate und zeigten, daß die NTX-AK an die Basalmembran der Glomerula fixiert werden. Diese Fixation erfolgt sehr schnell nach der NTX-Injektion, was bereits SARRE und WIRTZ (1942) und später SPÜHLER, ZOLLINGER und ENDERLIN (1951) durch eine einfache Versuchsanordnung gezeigt hatten. Die einseitige Unterbindung einer Nierenarterie während und 10 bis 20 Minuten nach der NTX-Injektion verhinderte an dieser Niere die Glomerulonephritis, während die zweite, nicht von der Zirkulation ausgeschlossene Niere die üblichen pathologischen Veränderungen aufwies.

All diese Experimente machen deutlich, daß eine rasche Bindung des NTX an die Basalmembran der Glomerula die erste Voraussetzung für die Entstehung einer MN darstellt. Daß es jedoch nicht die einzige sein kann, wird schon klar, wenn man bedenkt, daß - wie schon oben berichtet - trotz nachweislicher Fixation des NTX-AK an die Niere neugeborener Tiere (KOUVALAINEN 1963) diese nicht erkranken. Ausserdem gibt dieser Mechanismus keine Erklärung für die Latenzzeit von 6 bis 8 Tagen bis zum Ausbruch der Erkrankung.

zu b) Aktive immunologische Antwort des Empfängertieres auf die NTX-Injektion :

Die Erforschung dieser Latenzzeit war der Anlaß für KAYs Untersuchungsreihen, welche zur Zweiphasentheorie der MN führten.

In einem ersten Experiment konnte er 3 bis 5 Tage nach NTX-Gabe mit Präcipitationsreaktionen im Serum der Kaninchen AK gegen Entenserum nachweisen. Kurz danach, etwa am 5. bis 8. Versuchstag waren erstmals Albuminurie und Erythrozyturie als Zeichen einer Glomerulonephritis festzustellen.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden Kaninchen nach Heilung erneut mit NTX beimpft. Es entstand wiederum eine

Nephritis, jedoch jetzt früher als nach der ersten Injektion.

Drittens bekamen Kaninchen zuerst normales Entenserum und nach einem Intervall, in dem schon AK gegen normales Entenserum gebildet wurden, NTX. Auch in diesem Fall trat die Erkrankung früher auf als bei der üblichen Versuchsanordnung.

Danach war ein Zusammenhang zwischen Präzipitinbildung und Auftreten der Glomerulonephritis zu vermuten und somit die Latenzzeit zu erklären.

Da das Anti-Nieren-Entenserum für das Kaninchen ein Fremdsérum darstellt, ist es selbstverständlich, daß darauf eine immunologische Reaktion von Seiten des Kaninchens erfolgt. Um nun den Beweis zu liefern, daß die AK-Bildung des Empfängertieres für die Entwicklung der MN unbedingt erforderlich ist, wurde durch Ganzkörper-Röntgen-Bestrahlung eine völlig Hemmung der AK-Bildung erzielt (KAY 1940); in diesem Fall blieb die NTX-Injektion völlig wirkungslos.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kam KAY zu der Auffassung, die Reaktion zwischen NTX und Niere des Empfängertieres stelle eine harmlose Verbindung dar. Erst die zusätzliche Bindung des aktiv gebildeten präzipitierenden Antikörpers an den Komplex Niere und NTX verursache eine Nierenschädigung im Sinne der diffusen Glomerulonephritis.

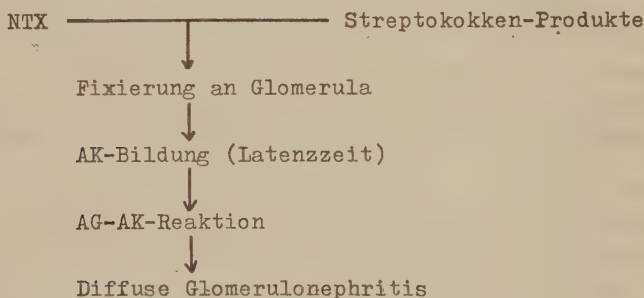
Zahlreiche andere Autoren fanden ebenfalls in späteren Untersuchungen einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Präzipitinbildung und klinischen Symptomen. So gelang es RATHE (1955) durch Röntgenstrahlen, SPÜHLER, ZOLLINGER und ENDERLIN (1951) durch Cortisongaben die AK-Bildung zu unterdrücken und somit die Erkrankung zu verhindern. Die Bedeutung der AK im Entstehungsmechanismus der MN ist offensichtlich.

RATHE vermutete jedoch auf Grund ihrer Versuche, daß der entscheidende AK nicht gegen normales Enteneiweiß gebildet wird, - es gelang ihr nicht trotz mehrfacher Bemühung, den dritten Versuch KAYs (s. oben) zu wiederholen - sondern entweder gegen das spezifische nephrotoxische Gamma-Globulin oder gegen den gesamten Komplex Niere und fi-

xierte nephrotoxische Substanz.

Es ist ja bekannt, daß Körpergewebe durch Anlagerung fremder Substanzen antigen werden kann. Dieser Mechanismus wird zum Beispiel für die Entstehung der menschlichen Glomerulonephritis vermutet. Durch Fixierung von Streptokokkenprodukten an die Glomerula soll es zur Veränderung des Niereneiweißes kommen. Dieses wird dann als fremd empfunden, wirkt antigen und verursacht eine AK-Bildung. Das Resultat der nun folgenden AG-AK-Reaktion stellt dann die diffuse Glomerulonephritis des Menschen dar.

Nach RATHER kann folgendes Schema aufgestellt werden :
Masugi-Nephritis Menschliche Glomerulonephritis



Dieser Gedankengang wirkt faszinierend, da er eine Parallele zwischen der experimentellen Nephritis des Tieres und der menschlichen Glomerulonephritis aufweist. Auch histologisch ist die MN unter den experimentellen Nephritiden der menschlichen am ähnlichsten.

Noch aus einem anderen Grund gewinnt RATHERS Auffassung Bedeutung. Bekanntlich konnten die Autoren, die sich mit der Jungtier-MN befaßten, nur eine geringe oder gar keine Präzipitinbildung gegen normales Entenserum bei Jungtieren nachweisen. Und trotzdem gibt es eine MN des Jungtieres. Dies ist mit KAYS Theorie nicht vereinbar. ERDMANN diskutiert zwei Möglichkeiten :

1. Das Intervall zwischen NTX-Gabe und manifesten Krankheitszeichen ergibt sich allein daraus, daß Zeit bis zur Entwicklung von Gewebsveränderungen benötigt wird. Diese

sind eine direkte Folge des nephrotoxischen Serums.

2. Es sind andere AK als die nach KAY bisher angeschuldigten Präcipitine gegen Entenserum für die zweite Phase verantwortlich zu machen, vielleicht AK gegen die spezifische nephrotoxische Komponente des NTX oder gegen den Komplex aus Kaninchenniere (AG) und NTX (AK).

Daß AK in der zweiten Phase eine Rolle spielen und für die Latenzzeit verantwortlich zu machen sind, gilt nach den oben erwähnten Experimenten mit Röntgenstrahlen, Cortison etc. als gesichert. ORTEGA und MELLORS (1956) konnten in Rattenversuchen zwischen dem 6. bis 9.Tag nach NTX-Gabe durch fluoreszein-markiertes Kaninchen-Anti-Ratten-Serum an den Nieren autologe AK feststellen. KLEIN und BURKHOLDER (1959) zeigten ebenfalls mit der Fluoreszenzmethode, daß an die Glomerula der mit NTX behandelten Tiere reichlich Eigenkomplement gebunden wird. (Dies konnte KO-CHEM auch für die menschliche Glomerulonephritis nachweisen.) All das spricht für eine immunologische Antwort des Empfängertieres.

Nach dieser kurzen Darlegung des Pathomechanismus der NN mit einigen Beispielen für seine experimentelle Erforschung können wir uns nun dem Problem der IT gegenüber NTX zuwenden.

5. Immuntoleranz gegenüber nephrotoxischem Serum :

Aus unseren Versuchsprotokollen geht klar hervor, daß die Kaninchen der Gruppe C, welche nach NTX-Gabe am ersten Lebenstag im Alter von fünf Wochen eine Reinjektion dieses Serums erhielten, keine MN aufwiesen. Dies ist umso erstaunlicher, da ihre Geschwistertiere (Gruppe A), die als Neugeborene keine Injektion bekommen hatten, nach einer NTX-Gabe um die fünfte Lebenswoche sehr schwer erkrankten.

In der Einleitung haben wir die Kriterien, die für die Erlangung einer IT wichtig sind, genau erörtert. Es ist danach bekannt, daß Embryonen und neugeborene Tiere auf parenterale Zufuhr von Antigenen nicht mit AK-Bildung antworten, sondern eine immunologische Toleranz erwerben. Da unsere Versuchsanordnung diesen Forderungen entsprach, dürfen wir als Erklärung für unsere interessanten Beobachtungen den Mechanismus der IT annehmen.

Das Neue an unseren Experimenten ist nicht, daß wir eine IT hervorgerufen haben - IT wurde schon von zahlreichen Autoren gegen die verschiedensten Antigene erzeugt (s. Einleitung) - das Besondere unserer Arbeit ergab sich aus dem verwandten AG, dem NTX. Dieses Serum besitzt auf Grund seines Gehaltes an Nieren-Antikörpern eine ganz spezifische Wirkung; seine Injektion löst den zuvor erläuterten Pathomechanismus aus und führt infolge AG-AK-Reaktion an der Niere zu einer klinisch und morphologisch nachweisbaren Glomerulonephritis. Erwirbt nun ein Tier gegenüber diesem Serum eine IT, so wird seine spezifische Wirkung unterdrückt, und die IT ist in diesem Fall an dem Ausbleiben der Erkrankung zu erkennen.

Aus dieser Besonderheit unseres Antigens ergab es sich, daß wir zum Nachweis der IT keine spezifisch immunologischen Methoden heranziehen mußten. Es genügte vielmehr, - nachdem die Wirkung des verwandten NTX bei erwachsenen und jugendlichen Kaninchen erwiesen war - das Ausbleiben der Glomerulonephritis zu diagnostizieren. Auf diese Weise konnten wir das Phänomen der Immuntoleranz erstmals klinisch und morphologisch am Modell der MN des Kaninchens nachweisen. (Bei toleranten Ratten erhielt FELDMAN ähnliche Ergebnisse.)

Nun erhebt sich aber sofort die Frage: Wenn die Kaninchen durch Kontakt am ersten Lebenstag gegenüber NTX tolerant wurden, wieso erlitten dann fünf Tiere während der Reinjektion den Schocktod?

Dafür möchten wir zwei Erklärungsmöglichkeiten diskutieren:

1. Dieser Schocktod erinnerte sehr an die schon bei erwachsenen Kontrolltieren nach einmaliger Injektion von NTX beobachteten Zwischenfälle. Unsere Jungtiere bekamen das NTX am ersten Lebenstag als intramuskuläre Injektion, die verständlicherweise komplikationslos verlief, da die Bestandteile des Serums erst allmählich resorbiert wurden. Die Reinjektion erfolgte intravenös, so daß die für die "anaphylaktoide Wirkung" (MASUGI 1933) verantwortlichen Substanzen, die dieses Serum neben den nephrotoxi-

schen Antikörpern enthält, sofort zur Wirkung kommen konnten.

2. Es ist bekannt, daß bei Verwendung von Vollserum, welches ein Gemisch von Antigenen darstellt, vollständige Toleranz gewöhnlich nur gegen die Hauptkomponente erzielt wird (HASEK 1961). Demnach ist es durchaus denkbar, daß unsere Kaninchen das nephrotoxische Gamma-Globulin zwar tolerierten, andere Komponenten des NTX jedoch nicht. Für dieses Phänomen schlagen wir den Begriff "d i s s o - z i i e r t e I m m u n t o l e r a n z" vor.

Nun ist noch eine weitere Frage zu beantworten. In welcher Phase des Pathomechanismus der MN haben wir uns das Einsetzen der IT vorzustellen? Nach dem oben Gesagten ist für die Entstehung der MN einmal die Bindung des nephrotoxischen Antikörpers an die Niere, zum anderen eine aktive AK-Bildung von Seiten des Empfängertieres nötig. Der erste Schritt, die Bindung des nephrotoxischen Gamma-Globulins an die Niere, hat sowohl nach der Erstinjektion am ersten Lebenstag als auch nach der Reinjektion stattgefunden. Dies ist nach den Ergebnissen unserer Kontrollgruppen und den zitierten Versuchen anderer Autoren mit radioaktiven Substanzen, bzw. Fluoreszenzmarkierung (s. oben) mit Sicherheit anzunehmen. Diese Bindung ist, wie KAY und andere zeigten, jedoch harmloser Natur. Die zweite Bedingung, die aktive AK-Bildung gegen das nephrotoxische Gamma-Globulin, bzw. gegen den Komplex Niere und nephrotoxisches Gamma-Globulin, konnte nicht erfüllt werden, da unseres Erachtens die Kaninchen der Gruppe C infolge der NTX-Einverleibung am ersten Lebenstag dieses spezifische Eiweiß kannten, es demnach nicht als fremd ansahen und deshalb keine aktive immunologische Antwort auf die Reinjektion gaben.

Diese Deutung unserer Ergebnisse erscheint uns einseitig, wenn in einzelnen Punkten auch nur hypothetisch. Der letzte Beweis des soeben geschilderten Mechanismus kann wohl nur mit radioaktiven Substanzen oder mit Fluoreszenzmarkierung erbracht werden. Dies überschreitet den Rahmen unserer Experimente und bliebe späteren Untersuchern vorbehalten.

Unsere zu Beginn dieser Arbeit gestellte Aufgabe, das Phänomen der Immuntoleranz am Modell der Masugi-Nephritis des Kaninchens mit klinischen und morphologischen Untersuchungen darzustellen, konnten wir erfüllen.

F. Zusammenfassung

=====

Die Ergebnisse unserer Experimente zum Problem der Immuntoleranz gegenüber nephrotoxischem Serum (NTX) möchten wir in folgenden Punkten kurz zusammenfassen :

1. Zunächst behandelten wir acht erwachsene Kaninchen mit NTX in den Dosen von 5,0 bis 1,25 ml/kgKG. Außer einem Kaninchen, das sofort nach der Injektion verstarb, erkrankten die Tiere nach einer Latenzzeit von 6 bis 8 Tagen an einer akuten diffusen Glomerulonephritis mit deutlich proliferativen Nierenveränderungen. Die nephrotoxische Wirkung des uns von Herrn Prof. Dr. Lange, New York, zur Verfügung gestellten nephrotoxischen Serums stand damit außer Zweifel.

2. Ferner zeigten wir, daß Jungtiere, die im Alter von 34 Tagen eine einmalige intravenöse NTX-Injektion von 2,5 ml/kgKG bekamen, ebenfalls sehr schwer erkrankten. Wir konnten wie ERDMANN schon 1955 beschrieb, Unterschiede zwischen der Masugi-Nephritis des erwachsenen und des Jungkaninchens feststellen; besonders auffällig waren im histologischen Bild des Jungtieres exsudative Veränderungen.

3. Kaninchen, die am ersten Lebenstag eine einmalige intramuskuläre NTX-Injektion von 5,0 ml/kgKG erhielten, erkrankten trotz dieser hohen Dosis nicht. Dies führten wir auf die mangelnde Gewebsreife der Neugeborenniere und die Unfähigkeit, auf die NTX-Gabe aktiv mit Antikörperbildung zu reagieren zurück.

4. Erhielten neugeborene Kaninchen am ersten Lebenstag eine intramuskuläre NTX-Injektion von 5,0 ml/kgKG und im Alter von 5 Wochen eine intravenöse Reinjektion von 2,5 ml/kgKG des gleichen Serums, dann entwickelten sie

keine Masugi-Nephritis. Das haben wir klinisch wie morphologisch (makroskopisch und mikroskopisch) sichergestellt.

5. Das Ausbleiben der Masugi-Nephritis bei dem am ersten Lebenstag mit NTX präparierten Jungkaninchen trotz der nachfolgenden NTX-Reinjektion deuten wir als Ausdruck einer aktiv erworbenen Immuntoleranz !

6. Damit haben wir in der klassischen Masugi-Nephritis erstmalig ein Modell gefunden, das sich als geeignet erweist, die Phänomene der Immuntoleranz morphologisch sichtbar zu machen, nämlich im Vergleich zwischen den deutlichen Nierenveränderungen der Kontrolltiere einerseits und andererseits der Unterdrückung der entzündlichen Glomerulumveränderungen bei den Versuchstieren, die am ersten Lebenstag NTX erhalten hatten. Dadurch war offensichtlich eine immunologische Änderung eingetreten, die nicht anders als durch das aktive Prinzip der Immuntoleranz erklärt werden kann.

G. Literaturverzeichnis

- Amer, J., E.W.Ott, F.H.Ibbott, D.O'Brien and H.Kemper: "The Effect of gamma-Globulin Administration on Morbidity from Infection in Premature Infants during the First Year of Life." A.M.A.Amer.J.Dis.Child. 104, 492, (1962).
- Arhelger, R.B., J.A.Gronvall, O.B.Carr and J.G.Brunson: "Elektron Microscopic Localization of Nephrotoxic Serum in Rabbit Glomeruli with Ferritin-Conjugated Antibody." Laborat.Invest. 12, 1, 33, (1963).
- Barnett, H.L., J.Vesterdal, H.McNamara and H.D.Lauson: "Renal Water Excretion in Premature Infants." J.Clin.Invest. 31, 2, 1069, (1952).
- Becker, J.: "Die örtlich-entzündliche Reaktionsfähigkeit bei akuten Krankheitszuständen im Kindesalter." Zschr.exper. Med. 71, 621 und 655, (1930).
- Bell, S.D., and Z.Eriksson: "Studies in the Transmission of Sensitization from Mother to Child in Human Beings." J.Immunol. 20, 447, (1931).
- Billingham, R.E., L.Brent and P.B.Medawar: "Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells." Nature 172, 603, (1953).
- Billingham, R.E., L.Brent and P.B.Medawar: "The Antigenic Stimulus in Transplantation Immunity." Nature 178, 1, 514, (1956).
- Billingham, R.E. and L.Brent: "Acquired Tolerance of Foreign Cells in Newborn Animals." Proc.Roy.Soc.Series B 146, 78, (1957).
- Bjørneboe, M., E.E.Fischel and H.C.Stoerk: "The Effect of Cortisone and Adrenocorticotrophic Hormone on the Concentration of Circulating Antibody." J.exper.Med. 93, 37, (1951).
- Bohle, A., F.Miller, H.Sitte und A.Yolac: "Frühveränderungen bei der Masugi-Nephritis der Ratte. Elektronenmikroskopische Untersuchungen." Immunopathologie. I.Internationales Symposium, S.70, Benno Schwabe u.Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1958).
- Brambell, R.: "Transport of Proteins across the Fetal Membranes." Cold Spring Harbor, Symposium on Quantitative Biology, Bd.19, 71, (1954).
- Brent, L. and P.B.Medawar: "Tolerance and Auto-Immune Phenomena." Recent Progr.Microbiol. 181, (1959).
- Brent, L. and S.R.Ziegler: "The Effect of Teratogenic Kidney Antibody on Placenta Grown in Tissue Culture." A.M.A.Amer.J.Dis.Child. 104, 541, (1962).
- Bridges, R.A., R.M.Condie, S.J.Zak and R.A.Good: "The Morphologic Basis of Antibody Formation Development during the Neonatal Period." J.Laborat.Clin.Med. 53, 331, (1959).
- Burnet, F.M. and F.Fenner: "The Production of Antibodies." 2nd Edition, Melbourne, Macmillan, (1953).
- Burnet, F.M.: "Antikörper und Immunität." Medizinisches Prisma 1, 5, (1965) C.H.Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein.

- Calcagno, P.L., P.K.Mukherji, M.J.Rubin and K.L.Terplan: "Experimental Studies in Age-Conditioned Tolerance to Nephrotoxic Serum." A.M.A.Amer.J.Dis.Child. 98,509, (1959)
- Campbell, D.H.: "The Physical Properties of Antigen-Antibody Complexes." Immunopathology. II.Internationales Symposium: Mechanism of Cell and Tissue Damage Produced by Immune Reactions. S.67, Benno Schwabe u.Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1961).
- Catel, W.: "Die Pathogenese der akuten diffusen Glomerulonephritis." Mschr.Kinderhk. 106,155, (1958).
- Cavelti, P.A.: "Experimentelle Studien über die Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis." Schweiz.med.Wschr. 76,1082, (1946).
- Cinader, B. and J.M.Dubert: "Specific Inhibition of Response to Purified Protein Antigens." Proc.Roy.Soc.Series B 146,19, (1957).
- Cinader, B., J.H.Pearce and B.G.Carter: "Acquired Immunological Tolerance to Bovine Ribonuclease." Nature 181,1208, (1958).
- Clara, M.: "Vergleichende Histobiologie des Nierenglomerulus und der Lungenalveole. Nach Untersuchungen beim Menschen und beim Kaninchen." Jb.Morph.mikrosk.Anat. 2,40,147, (1936).
- Cochrane, C.G. and F.J.Dixon: "Antibody Production by Transferred Cells." Advances Immunol. 2,205, (1962).
- Coombs, R.R.A.: "Concepts and Mechanism of Pathogenic Immunoreactions." Immunopathologie. I.Internationales Symposium, S.13, Benno Schwabe u.Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1958).
- Coons, A.H., E.H.Leduc and M.H.Kaplan: "Localization of Antigen in Tissue Cells.VI.The Fate of Injected Foreign Proteins in the Mouse." J.exper.Med. 93,173, (1951).
- Cruickshank, B.: "The Role of "Auto-Antibodies" in Human Glomerulonephritis." Immunopathologie. I.Internationales Symposium, S.98, Benno Schwabe u.Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1958).
- Dietrich, F.M.: "Immunologische Toleranz." Schweiz.med.Wschr. 94,109, (1964).
- Dixon, F.J.: "Die pathogene Bedeutung von Antigen-Antikörper-Komplexen." Immunopathologie. I.Internationales Symposium, S.299, Benno Schwabe u.Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1958).
- Dixon, F.J.: "Tissue Injury by Antigen-Antibody Complexes." Immunopathology. II.Internationales Symposium: Mechanism of Cell and Tissue Damage Produced by Immune Reactions. S.71, Benno Schwabe u.Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1961).
- Dixon, F.J. and P.H.Maurer: "Effects of Large Infusions of Heterologous Serum Proteins on the Serum Protein Metabolism of Rabbits." J.exper.Med. 101,233, (1955).
- Dixon, F.J. and P.H.Maurer: "Immunologic Unresponsiveness Induced by Protein Antigens." J.exper.Med. 101,245, (1955)
- Dixon, F.J. and W.O.Weigle: "The Nature of the Immunologic Inadequacy of Neonatal Rabbits as Revealed by Cell Transfer Studies." J.exper.Med. 105,75, (1957)

- Enrlich, P.: "Über Immunität durch Vererbung und Säugung." Zschr. Hyg. 12, 183, (1892).
- Enderlin, M., H.U. Zollinger, O. Spühler und H. Wipf: "Die Masugi-Nephritis unter Cortison." Helvet. med. acta 18, 525, (1951).
- Erdmann, G.: "Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Altersdisposition der kindlichen Glomerulonephritis am Modell der Masugi-Nephritis des Kaninchens." Habil. Schrift 1955, veröffentlicht in Wissensch. Zschr. Univers. Rostock, 5. Jg. 1955/56, Mathem.-Naturwissensch. Reihe, Heft 2, S. 159.
- Erdmann, G.: "Altersunterschiede der immunopathologischen Befunde bei experimenteller Nephritis." Immunopathologie. I. Internationales Symposium S. 82, Benno Schwabe u. Co. Verlag, Basel/Stuttgart, (1958).
- Erdmann, G.: "Experimentelle Nephritis des Jungtieres." Mschr. Kinderhk. 106, 151, (1958).
- Erdmann, G.: "Zur Pathogenese und Klinik der Autosensibilisierung." Sonderdruck III. Internistentagung 1960 in Leipzig, erschienen in Georg Thieme Verlag, Leipzig (1963).
- Feldman, J.D.: "Pathogenesis of Ultrastructural Glomerular Changes induced by Immunologic Means." Immunopathologie. III. Internationales Symposium S. 263, Benno Schwabe u. Co. Verlag, Basel/Stuttgart, (1963).
- Felton, L.D., G. Kauffmann, B. Prescott and B. Ottinger: "Studies on the Mechanism of the Immunological Paralysis Induced in Mice by Pneumococcal Polysaccharides." J. Immunol. 74, 17, (1955).
- Freund, J.: "Influence of Age upon Antibody Formation." J. Immunol. 18, 315, (1930).
- Frey, W.: "Allergie der Niere." Schweiz. med. Wschr. 81, 901, (1951).
- Göbel-Schmitt, L.: "Über die Nephrotoxinwirkung bei der Maus." Virchows Arch. path. Anat. 318, 503, (1950).
- Grabar, P.: "Le problème de l'auto-antigénicité." Immunopathologie. I. Internationales Symposium, S. 20, Benno Schwabe u. Co. Verlag, Basel/Stuttgart, (1958).
- Grabar, P.: "Auto-Antigenicity." Recent Progr. Microbiol. 170, (1959).
- Grabar, P.: "Grundbegriffe der Immunologie." Immunopathologie in Klinik und Forschung, S. 1-56, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961, 2. verbesserte u. erweiterte Auflage.
- Hallman, J., L. Hjelt and K. Kouvalainen: "Attempts to Produce Experimental Congenital Nephrosis." Ann. paediatr. Fenniae, 6, 289, (1960).
- Hammer, D.K., J. J. Vazquez and F. J. Dixon: "Nephrotoxic Serum Nephritis in Newborn Rats." Laborat. Invest. 12, 1, 8, (1963).
- Hanan, R. and J. Oyama: "Inhibition of Antibody Formation in Mature Rabbits by Contact with the Antigen at an Early Age." J. Immunol. 73, 49, (1954).
- Hasek, M.: "Tolerance Phenomena in Birds." Proc. Roy. Soc. Series B, 146, 67, (1957).

- V
Hasek, M., A. Leugerová and T. Hrabá: "Transplantation and Tolerance." *Advances Immunol.* 1,1, (1961).
- V
Hasek, M.: "Critical Factors Governing the Response Pattern: Immunity versus Tolerance." *Immunopathologie. III. Internationales Symposium*, S. 148, Benno Schwabe u. Co.-Verlag, Basel/Stuttgart, (1963).
- Hawn, C. v. Z. and Ch. A. Janeway: "Histological and Serological Sequences in Experimental Hypersensitivity." *J. exper. Med.* 56, 571, (1947).
- Hill, A. G. S. and B. Cruickshank: "A Study of Antigenic Components of Kidney Tissue." *Brit. J. Exper. Path.* 34, 27, (1953).
- Holub, M.: "Antibody Production by Lymphocytes after in Vitro Contact with Bacterial Antigen and Transfer to New-born Rabbits." *Nature* 181, 122, (1958).
- Humphrey, J. H.: "The Fate of Antigen." *Proc. Roy. Soc. Series B* 146, 34, (1957).
- Kay, C. F.: "The Mechanism by which Experimental Nephritis is Produced in Rabbits Injected with Nephrotoxic Duck Serum." *J. exper. Med.* 72, 559, (1940).
- Kay, C. F.: "The Mechanism of a Form of Glomerulonephritis. Nephrotoxic Nephritis in Rabbits." *Amer. J. Med. Sc.* 204, 483, (1942).
- Klein, P. und P. Burkholder: "Ein Verfahren zur fluoreszenz-optischen Darstellung der Komplementbindung und seine Anwendung zur histo-immunologischen Untersuchung der experimentellen Nierenanaphylaxie." *Dtsch. Med. Wschr.* 45, 2001, (1959).
- Kochem, H. G.: "Nachweis Komplement-bindender Antigen-Antikörper-Komplexe bei subakuter Glomerulonephritis." *Frankf. Zschr. Path.* 72, 75, (1962).
- Korányi, A. und A. Hámori: "Beiträge zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis. Blutdruck- und Permeabilitätsuntersuchungen bei der Masugi-Nephritis." *Zschr. klin. Med.* 130, 774, (1936).
- Kouvalainen, K.: "Immunological Studies on Congenital Nephrosis." *A. M. A. Amer. J. Dis. Child.* 104, 554, (1962).
- Kouvalainen, K.: "Immunological Features in the Congenital Nephrotic Syndrome. A Clinical and Experimental Study." *Annal. Paediatr. Fenniae*, 9, 22, (1963).
- Külz, L.: "Untersuchungen über das postfoetale Wachstum der menschlichen Niere." *Beitr. path. Anat.* 25, 579, (1899).
- Lange, K., M. M. A. Gold, D. Weiner and V. Simon: "Autoantibodies in Human Glomerulonephritis." *J. Clin. Invest.* 28, 1, 50, (1949).
- Lange, K., E. Wassermann and L. B. Slobody: "The Significance of Serum Complement Levels for the Diagnosis and Prognosis of Acute and Subacute Glomerulonephritis." *A. M. A. Amer. J. Dis. Child.* 98, 508, (1959).
- Lange, K., M. Wachstein, E. Wassermann, F. Alptekin and L. B. Slobody: "Nephrotic Syndrome in the Newborn Infant: An Immune Reaction?" *A. M. A. Amer. J. Dis. Child.* 104, 496, (1962).
- Letterer, E. und G. Seybold: "Bioptische und histologische Studien zur Masugi-Nephritis am Frosch." *Virchows Arch. path. Anat.* 318, 451, (1950).

- Linneweh, F. und U. Stave: "Über Anpassungsvorgänge nach der Geburt." *Klin. Wschr.* 38, 1, (1960).
- Lippman, R.W., H.J. Ureen and J. Oliver: "Mechanism of Proteinuria." *J. exper. Med.* 93, 325 und 605, (1951).
- Litzner, St.: "Über einige bemerkenswerte Tatsachen bei der akuten diffusen Glomerulo-Nephritis." *Dtsch. med. Wschr.* 74, 1, 283, (1949).
- Loeb, E.N., A.J. Knowlton, H.C. Stoerk and B.C. Seegal: "Observations on the Pregnant Rat Injected with Nephrotoxic Rabbit Anti-Rat Placenta Serum and Desoxycorticosterone Acetate." *J. exper. Med.* 89, 287, (1949).
- McCance, R.A. and E.M. Widdowson: "Metabolism and Renal Function in the First Two Days of Life." Cold Spring Harbor, Symposium on Quantitative Biology, Bd. 19, 161, (1954).
- Masugi, M.: "Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin, bzw. das Hepatotoxin." *Beitr. path. Anat.* 91, 82, (1933).
- Masugi, M.: "Über die experimentell Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis." *Beitr. path. Anat.* 92, 429, (1933).
- Masugi, M.: "Zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis als allergische Erkrankung der Niere." *Klin. Wschr.* 14, 373, (1935).
- Masugi, M. und T. Isibasi: "Über allergische Vorgänge bei Allgemeininfektionen vom Standpunkt der experimentellen Forschung. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa." *Beitr. path. Anat.* 96, 391, (1935/36).
- Medawar, P.B.: "Eine Diskussion über Immuntoleranz." *Proc. Roy. Soc. Series B* 146, 1, (1956).
- Moench, A., C. Rother, H. Sartorius und G. Kroneberg: "Die vorwiegend entzündliche Phase der experimentellen Nephritis-Nephrose beim Kaninchen in ihrer Abhängigkeit von der Nephrotoxindosis, zugleich ein Beitrag zur Methodik der Nephrotoxinherstellung." *Zschr. exper. Med.* 126, 471, (1955).
- Moll, L.: "Über das Verhalten des jugendlichen Organismus gegen artfremdes Eiweiß und über seine Fähigkeit, Antikörper zu bilden." *Jb. Kinderhk.* 68, 1, (1908).
- Oehme, J.: "Grundlagen und Bedeutung der Immuntoleranz." *Zschr. Kinderhk.* 86, 77, (1961).
- Oehme, J. und W. Bredt: "Spezifische immunologische Toleranz gegenüber Serumproteinen." *Klin. Wschr.* 39, 404, (1961).
- Ortega, L.G. and R.C. Mellors: "Analytical Pathology IV. The Role of Localized Antibodies in the Pathogenesis of Nephrotoxic Nephritis in the Rat," *J. exper. Med.* 104, 151, (1955).
- Owen, R.D.: "Immunogenetic Consequences of Vascular Anastomoses between Bovine Twins." *Science* 102, 400, (1945).
- Owen, R.D.: "Erythrocyte Antigens and Tolerance Phenomena." *Proc. Roy. Soc. Series B* 146, 8, (1957).

- Pfeiffer, E.F., K.Schöffling, W.Sandritter, J.Schröder, H.Steigerwald und L.Wolf: "Studien zur "Übertragung" der Masugi-Nephritis der Ratte: Die "Übertragung" durch kurz-dauernde Parabiose." Zschr.exper.Med. 124, 471, (1954).
- Potter, E.L. and S.T.Thierstein: "Glomerular Development in the Kidney as an Index of Fetal Maturity." J.Pediatr. 22, 695, (1943).
- Pressman, D., R.F.Hill and F.W.Foote: "The Zone of Lokalization of Anti-Mouse-Kidney Serum as Determined by Radioautographs." Science 109, 65, (1949).
- Pressman, D., H.N.Eisen and P.J.Fitzgerald: "The Zone of Localization of Antibodies. VI. The Rate of Localization of Anti-Mouse-Kidney Serum." J.Immunol. 64, 281, (1950).
- Rathe, I.: "Die Masugi-Nephritis unter Röntgenbestrahlung." Helvet.med.acta 22, 133, (1955).
- Sarre, H. und H.Wirtz: "Geschwindigkeit und Ort der Antigen-Antikörper-Reaktion bei der experimentellen Nephritis." Dtsch.Arch.klin.Med. 189, 1, (1942).
- Sarre, H.: "Immunbiologische Vorgänge bei der akuten diffusen Glomerulo-Nephritis." Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 58, Kongress (1952).
- Sarre, H.: "Zur Pathogenese und Therapie des nephrotischen Syndroms." Dtsch.med.Wschr. 79, 1652 und 1713, (1954).
- Sarre, H. und K.Rother: "Gegen Niere gerichtete Antikörper." Immunopathologie in Klinik und Forschung, S.95, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1957).
- Sarre, H. und K.Rother: "Immunologische Untersuchungen bei Nieren- und Gefäßerkrankungen." Immunopathologie in Klinik und Forschung, S.321 und 338, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961, 2. verbesserte u. erweiterte Auflage.
- Schkarin, A.: "Über Präcipitation bei neugeborenen Kaninchen" Arch.Kinderhk. 46, 357, (1907).
- Schöffling, K., F.Kemper, W.Sandritter und E.F.Pfeiffer: "Studien zur "Übertragung" der Masugi-Nephritis der Ratte. IV. Versuch der diaplacentaren Übertragung." Zschr.exper.Med. 133, 43, (1960).
- Seegal, B.C. and E.N.Loeb: "The Production of Chronic Glomerulonephritis in Rats by the Injection of Rabbit Anti-Rat-Placenta Serum." J.exper.Med. 84, 211, (1946).
- Seegal, B.C., K.C.Hsu and G.A.Andres: "Specific Nephrotoxic Nephritis: Old Facts and Present Concepts." Immunopathologie. III. Internationales Symposium, S.208, Benno Schwabe u. Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1963).
- Smith, R.T. and R.A.Bridges: "Immunological Unresponsiveness in Rabbits Produced by Neonatal Injection of Defined Antigens." J.Exper.Med. 108, 227, (1958).
- Smith, R.T.: "Immunological Tolerance of Nonliving Antigens." Advances Immunol. 1, 67, (1961).
- Spühler, O., H.U.Zollinger and M.Enderlin: "Zum Mechanismus der Masugi-Nephritis." Schweiz.med.Wschr. 81, 2, 904, (1951).
- Spühler, O., H.U.Zollinger, M.Enderlin und H.Wipf: "Die Beeinflussung der Masugi-Nephritis durch Cortison." Experientia, 7, 186, (1951).

- Stebly, R.W.: "Glomerulonephritis Induced in Sheep and Monkeys by Injection of Heterologous Glomerular Basement Membranes and Freund's Adjuvant." Immunopathologie. III. Internationales Symposium, S.252, Benno Schwabe u. Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1963).
- Sterzl, J. and Z. Trnka: "Effect of Very Large Doses of Bacterial Antigen on Antibody Production in Newborn Rabbits" Nature 179, 918, (1957).
- Swift, H.F. and J.E. Smadel: "Experimental Nephritis in Rats Induced by Injection of Anti-Kidney Serum. IV. Prevention of the Injurious Effects of Nephrotoxin in Vivo by Kidney Extract." J. exper. Med. 65, 557, (1937).
- Swift, H.F. and Smadel, J.E.: "Experimental Nephritis in Rats Induced by Injection of Antikidney Serum. V. Chronic Nephritis of Insidious Development Following Apparent Recovery from Acute Nephrotoxic Nephritis," J. exper. Med. 74, 345, (1941).
- Tompa, S. and J. Kádas: "The Action of Nephrotoxic Serum in Infant Rabbits." Acta med. Acad. sc. Hung. 10, 273, (1957).
- Vorlaender, K.O.: "Über den Nachweis komplementbindender Auto-Antikörper bei Nieren- und Lebererkrankungen." Zschr. exper. Med. 118, 352, (1952).
- Vorlaender, K.O.: Diskussion aus Immunopathologie. I. Internationales Symposium, S.111, Benno Schwabe u. Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1958).
- Weigle, W.O.: "The Immune Response of Rabbits Tolerant to Bovine Serum Albumin to the Injection of Other Heterologous Serum Albumins." J. exper. Med. 114, 111, (1961).
- Weigle, W.O.: "Autoimmunity and Termination of Acquired Immunological Tolerance." Immunopathologie. III. Internationales Symposium, S.167, Benno Schwabe u. Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1963).
- Witebsky, E.: "Historical Roots of Present: Concepts of Immunopathology." Immunopathologie. I. Internationales Symposium, S.1, Benno Schwabe u. Co-Verlag, Basel/Stuttgart, (1958).
- Woodruff, M.F.A.: "Spezifische immunologische Toleranz." Klin. Wschr. 36, 245, (1958).
- Zollinger, H.U.: "Die spontane und experimentelle Glomerulonephrose," Helvet. med. acta 12, 23, (1945).

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.med. H.U. K ö t t g e n , dem Direktor der Universitäts-Kinderklinik in Mainz, für die Unterstützung meiner Experimente und die Übernahme des Korreferates vielmals danken.

Ganz besonders herzlich danke ich Herrn Professor Dr.med.~~habil.~~ G. E r d m a n n , dem Oberarzt der Universitäts-Kinderklinik in Mainz, für die Überlassung des interessanten Themas und seine freundliche Bereitschaft, als Referent mir jederzeit zu helfen.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Professor Dr.med. K. L a n g e , New York, für die Übersendung des nephrotoxischen Serums. Nur dadurch war es mir möglich, meine Experimente durchzuführen.

Herrn Professor Dr.med. H. B r e d t , dem Direktor des pathologischen Institutes der Universität Mainz, danke ich für die selbstverständliche Bereitstellung der zur Durchführung der Experimente notwendigen Räumlichkeiten im Tierhaus der Pathologie.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr.med. H.G. F a s s b e n d e r , dem Direktor des Institutes für angewandte Forschung in Mainz, danken, daß ich in seinem Institut und unter seiner Anleitung die histologischen Präparate selbst herstellen konnte. Nicht zuletzt danke ich ihm für die vorzügliche Anfertigung der Mikrophotogramme.

L e b e n s l a u f

Am 27. April 1940 wurde ich, Margarete Mense, geb. Wippel als Tochter des Ingenieurs Gottfried Magnus Wippel und seiner Ehefrau Anna Maria in Mainz geboren. Ich bin katholisch.

Im Herbst 1946 trat ich in die Volksschule in Mainz-Zahlbach ein. Ab Ostern 1950 besuchte ich die Maria Ward-Schule in Mainz, wo ich im Frühjahr 1959 das Abitur erhielt. Im Sommersemester desselben Jahres begann ich das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Dort legte ich am 8. März 1960 die naturwissenschaftliche und am 12. Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung ab. Während der beiden ersten klinischen Semester, Wintersemester 1961/62 und Sommersemester 1962, studierte ich an der Westfälischen-Wilhelms-Universität in Münster. Anschließend setzte ich das Studium wiederum in Mainz fort und bestand dort am 12. Januar 1965 das medizinische Staatsexamen.

Seit April 1965 bin ich als Medizinalassistentin tätig, zunächst im Vincenz- und Elisabethen-Hospital in Mainz und seit November 1966 im Brüderkrankenhaus in Montabaur/Westerwald.

